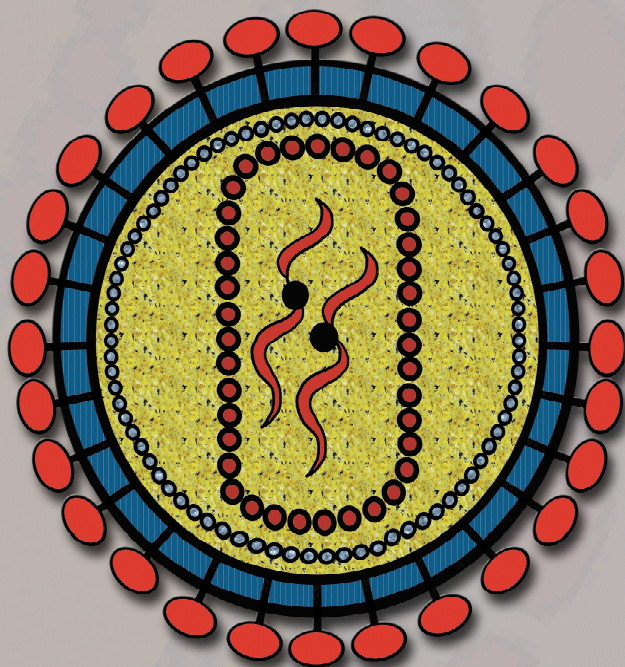


GUÍA PRÁCTICA DEL SIDA



Clínica, diagnóstico
y tratamiento

Incluye COVID-19 y
Viruela del Mono

2023

D. Podzamczar

J.M. Miró

E. Martínez

J. Mallolas

B. Clotet

Guía práctica del sida

Clínica, diagnóstico y tratamiento

2023

Editores

Daniel Podzamczar Palter

Asesor científico, FLS-Science Fundació de Lluita contra les Infeccions, Badalona
Ex-jefe Unitat VIH e ITS, Hospital Universitari de Bellvitge, L' Hospitalet de Llobregat

Josep M.ª Miró Meda

Consultor Senior. Servicio de Enfermedades Infecciosas,
Hospital Clínic - IDIBAPS Barcelona
Catedrático de Medicina, Universitat de Barcelona

Esteban Martínez Chamorro

Consultor Senior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic
Profesor Asociado de Medicina, Universitat de Barcelona

Josep Mallolas Masferrer

Jefe de la Unidad de VIH-Sida. Servicio Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic - IDIBAPS Barcelona
Profesor Agregado de Medicina, Universitat de Barcelona

Bonaventura Clotet Sala

Director Clínico Territorial de Enfermedades Infecciosas. Gerencia Territorial MetroNorte ICS
Director de IrsiCaixa. Presidente Fundación Lluita contra les Infeccions
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Barcelona
Catedrático de Sida y Enfermedades Relacionadas de la Universidad de Vic,
Universidad Central de Catalunya



Primera edición 1990
Segunda edición 1992
Tercera edición 1994
Cuarta edición 1996
Quinta edición 1998
Sexta edición 2000
Séptima edición 2002
Octava edición 2004
Novena edición 2007
Décima edición 2010
Décimoprimera edición 2011
Décimosegunda edición 2013
Décimotercera edición 2015
Décimocuarta edición 2017
Décimoquinta edición 2019
Décimosexta edición 2021
Décimoséptima edición 2023

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

«Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra».

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

©Editorial Antares

ISBN: 978-84-88825-34-6

Depósito Legal: B 5238-2023

Impresión: tesiGRAF

Autores

Fernando Alcaide Fernández de Vega

Médico adjunto. Servicio de Microbiología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Jose Alcamí Pertejo

Jefe de la Unidad de Inmunidad de Inmunopatología del SIDA. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Profesor Asociado, Universitat de Barcelona. Investigador, Laboratorio de Retrovirología e Inmunopatogenia Viral. Hospital Clínic-IDIBAPS. Barcelona

Marta Alegre Fernández

Jefe de Sección. Dermatología Comunitaria. Hospital Clínic. Barcelona

Miriam José Álvarez-Martínez

Especialista senior. Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Profesora Asociada, Universitat de Barcelona

Juan Ambrosioni Czyrko

Especialista, Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Profesor Asociado, Universitat de Barcelona.

Ramón Anglada Escalona

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Anna Barraquer Comes

Farmacéutica especialista. Fundació Clínic. Hospital Mare de Déu de la Mercè, Hermanas Hospitalarias. Barcelona

Carolina Beltrán-Pávez

Laboratorio de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

Jorge Angel Benetucci

Médico Honorario. Departamento de Infecciosas Hospital Dr Francisco J. Muñiz. Profesor Consultor Titular de Infectología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Mercedes Bermejo Herrero

Investigadora. Unidad de Inmunopatología del sida, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Jordi Blanch Andreu

Jefe de Sección de Psiquiatría Intrahospitalaria. Psiquiatría y Psicología. Hospital Clínic. Profesor Asociado, Universitat de Barcelona

Julia Blanco Arbués

Investigador Senior, Institut de Recerca de la SIDA-IrsiCaixa, Institut Germans Trias i Pujol, Badalona. Profesor Asociado. Universitat de Vic-Central de Catalunya

José Luis Blanco Arévalo

Consultor. Unitat de VIH-Sida. Servicio de Infecciones, Hospital Clínic. Barcelona. Profesor Asociado. Universitat de Barcelona

Christian Brander

Profesor ICREA. Fundació IrsiCaixa. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Andreu Bruguera Riera

Epidemiólogo. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la SIDA/VIH i les ITS de Catalunya (CEEISCAT). CIBERESP. Badalona

Pedro Cahn

Ex-Profesor Titular y Agregado. Director Científico de Fundación Huésped. Buenos Aires. Argentina

Antonio Camiro

Instituto Nacional de la Nutrición, México DF. México

Jordi Casabona i Barbarà

Director Científico. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la sida/VIH i les ITS de Catalunya (CEEISCAT). CIBERESP. Agència de Salut Pública de Catalunya. Campus de Can Ruti. Profesor Asociado Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona

Ivette Casafont

Médico especialista. Servicio de Reumatología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Jordi Castellvi Manet

Jefe Unidad de Optometría. Servicio de oftalmología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Susana Castillo Acedo

Optometrista. Unidad de Optometría. Servicio de oftalmología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Alba Català Gonzalo

Médico Adjunto. Servicio de Dermatología. Hospital Plató. Profesora Asociada, Universitat de Barcelona

M.ª Teresa Coiras López

Científico titular. Unidad de Inmunopatología del sida, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Pep Coll Verd

Institut de Recerca de la Sida-IrsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Marcelo E. Corti

Jefe de División. VIH/sida. Hospital de Infecciosas Dr Francisco J. Muñiz, GCABA. Profesor Titular, Departamento de Medicina. Enfermedades Infecciosas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

Itziar de Lecuona Ramírez

Profesora Agregada. Departamento de Medicina. Subdirectora del Observatorio de Bioética y Derecho- Cátedra UNESCO de Bioética de la Universitat de Barcelona

Lorena de la Mora Cañizo

Especialista. Unidad de VIH-SIDA. Servicio de Infecciones, Hospital Clínic. Profesora Asociada, Universitat de Barcelona.

Crisanto Díez Quevedo

Especialista. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona

Pere Domingo Pedrol

Director del programa HIV/AIDS. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Profesor asociado. Universitat Autònoma de Barcelona

Mª Angeles Domínguez Luzón

Jefa de Servicio. Servicio de Microbiología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Aleix Elizalde-Torrent

Investigador postdoctoral. IrsiCaixa, Hospital

Germans Trias i Pujol, Badalona

Domingo Escudero Rubí

Servicio de Neurología. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Carla Estany Quera

Dietista, nutricionista. Fundació Lluita contra la Sida, Unitat de VIH, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Emma Fernández

Enfermera. Servicio de Infecciones. Hospital Clínic. Barcelona

Mª. Florencia Etcheverry

Unidad de VIH. Servicio de Infecciones. Hospital Clínic. Barcelona

Cinta Folch Toda

Epidemióloga. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la SIDA/VIH i les ITS de Catalunya (CEEISCAT). CIBERESP. Badalona

Alberto Foncillas

Especialista, Unidad de VIH, Hospital Clínic. Profesor Asociado, Universitat de Barcelona

Claudia Fortuny Guasch

Jefa de sección, Unidad de infecciones. Servicio de Pediatría Hospital Sant Joan de Déu. Profesora agregada, Universitat de Barcelona. Barcelona

Claudia Elisabeth Frola

Médica de Planta. Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Área de Investigaciones Clínicas. Fundación Huésped. Buenos Aires. Argentina

Irene Fuentes de Vega

Especialista. Servicio Dermatología y Venereología. Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. Barcelona

Leticia Galofré Mestre

Farmacéutica especialista. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona

Felipe García Alcaide

Consultor senior. Servicio de Infecciones, Hospital Clínic-IDIBAPS, Profesor Agregado. Universitat de Barcelona

Mercedes García Gasalla

Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas

Medicina Interna. Hospital Son Llàtzer.
Palma de Mallorca, Islas Baleares

Carmen García Muñoz

Farmacéutica. Servicio de Farmacia, Hospital
12 de Octubre, Madrid

Javier García Pérez

Investigador post-doctoral. Unidad de Inmunopatología del sida, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Begoña Gómez Pérez

Consultor 2. Servicio de Farmacia. Hospital
Clínic Barcelona

Sandra Gómez Sánchez

Especialista. Servicio de oftalmología. Hospital
Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Ana González-Cordón

Especialista. Unidad de VIH-sida. Servicio de
Infecciones, Hospital Clínic. Profesora
Asociada, Universitat de Barcelona

Nuria González Fernández

Investigador. Unidad de Inmunopatología del
sida, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Arkaitz Imaz Vacas

Médico adjunto. Unidad VIH e ITS. Servicio
de Enfermedades Infecciosas, IDIBELL.
Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Alexy Inciarte Portillo

Especialista. Servicio de Infecciones. Hospital
Clínic Barcelona. Profesor Asociado,
Universitat de Barcelona

Joan Francesc Jofre Vidal

Medicina Interna. Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca, Islas Baleares

Antoni Jou Pastor

Fundació Lluita contra la sida, Unitat de Dia
de VIH, Hospital Germans Trias i Pujol,
Badalona

Hernando Knobel Freud

Jefe de sección. Servicio de Enfermedades
Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona

Montserrat Laguno Centeno

Especialista. Unidad de VIH-SIDA. Servicio
de Infecciones, Hospital Clínic. Profesora
Asociada. Universitat de Barcelona

Lorna Leal Alexander

Investigadora. Servicio de Infecciones,
Hospital Clínic, Barcelona

Pere Leyes García

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital
Clínic. Barcelona

Cinta Llibre

Médecio Especialista. Servicio de Cardiología.
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Josep María Llibre Codina

Médico adjunto. Enfermedades Infecciosas,
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Marta López Rojano

Especialista senior. Unidad de infecciones
perinatales. Hospital Clínic. Profesor clínico.
Universitat de Barcelona

Silvina Magnani

Psicóloga. Unidad de VIH e ITS. Servicio de
Enfermedades Infecciosas. IDIBELL. Hospital
Universitari de Bellvitge. L'Hospital de
Llobregat

Christian Manzardo

Servei de Vigilància Epidemiològica i
Resposta a Emergències de Salut Pública de
Barcelona Sud. Departament de salut.
Generalitat de Catalunya

Francesc Marco Reverté

Consultor senior. Servicio de Microbiología.
Hospital Clínic. Profesor Asociado, Facultad
de Medicina, Departament Fona-ments
Clínic. Universitat de Barcelona

M^a. Ángeles Marcos Maeso

Consultor senior. Microbiología. Hospital
Clínic. Profesora agregada, Universitat de
Barcelona. Barcelona

Maite Martín Conde

Consultora 1. Servicio de Farmacia, Hospital
Clínic, Barcelona

Esteban Martínez Chamorro

Consultor senior. Servicio de Infecciones.
Hospital Clínic. Profesor Asociado. Universitat de Barcelona. Barcelona

María Martínez Rebollar

Especialista. Unidad de VIH-SIDA. Servicio
de Infecciones, Hospital Clínic. Profesora
Asociada. Universitat de Barcelona

Albert Martínez Vea

Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital Joan XXIII. Tarragona. Catedrático de Nefrología. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona

Oriol Mitjà Villar

Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol. *Established Researcher* (European Council R3) en Fundació Lluita contra la Sida. Badalona

José Moltó Marhuenda

Médico adjunto. Servicio Enfermedades Infecciosas. Unidad VIH. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Asunción Moreno Camacho

Consultora Senior. Servicio de Infecciones, Hospital Clínic- IDIBAPS. Profesora Agregada de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

María del Mar Mosquera Gutiérrez

Especialista senior. Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona

Beatriz Mothe Pujadas

Médico adjunto, Investigadora asociada. Unidad VIH, Enfermedades Infecciosas. Fundación IrsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Profesora agregada, Cátedra del Sida y Enfermedades Relacionadas. Universitat de Vic, Universitat central de Catalunya. Barcelona

José A. Muñoz-Moreno

Psicólogo clínico y de la Salud. Unidad de VIH. Fundació Lluita contra la sida, Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Profesor colaborador, Universitat Oberta de Catalunya (UOC). Barcelona

Javier Murillas Angoiti

Jefe de servicio Medicina Interna. Hospital Son Espases. Profesor asociado de Medicina. Universitat Illes Balears. Palma, Islas Baleares

Antonio Navarro Alcaraz

Nutricionista. Unitat de Suport a la Investigació Clínica. Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

José Tomás Navarro Ferrando

Jefe de Servicio. Hematología Laboratorio,

Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Barcelona. Profesor Asociado, Universitat Autònoma de Barcelona

Eugenia Negrodo Puigmal

Médico adjunto. Servicio de enfermedades infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Profesora agregada, Universitat de Vic, Universitat Central de Catalunya

Antoni Noguera Julian

Especialista. Unidad de infecciones. Servicio de Pediatría Hospital Sant Joan de Déu. Profesor agregado. Universitat de Barcelona. Barcelona

Roger Paredes Deiros

Jefe de Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Profesor asociado. Universitat de Vic-UCC, Universitat Central de Catalunya

Ester Pascual Benito

Especialista. Servicio de oftalmología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Montserrat Plana Prades

Investigador. Grup de Recerca Malalties Infeccioses i Sida. IDIBAPS.

Paula Prieto

Unidad de sida. Hospital Sant Pau. Barcelona

Elsa Puiggrós Rubiol

Neuróloga. Sección de Neurología. Consorci Sanitari del Garraf. Sant Pere de Ribes. Barcelona

Ferran Pujol Roca

Coordinador. Projecte dels NOMS-Hispanosida- BCN Checkpoint. Barcelona

Boris Revollo Barriga

Fundació Lluita contra la Sida. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Josep M.ª Ribera Santasusana

Consultor senior. Hematología Clínica. ICO. Hospital Germans Trias i Pujol. Profesor asociado. Universitat Autònoma de Barcelona

Carmina Rodríguez Fumaz

Especialista en Psicología Clínica. Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Ger-

mans Trias i Pujol. Badalona

Pau Romera Romero

Especialista. Servicio de oftalmología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Joan Romeu Fontanillas

Médico adjunto. Hospital de Día VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Susana Ruiz Bilbao

Servicio de Oftalmología. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Laura Salazar Ríos

Especialista asistencial de urgencias. Medicina Materno fetal. Hospital Clínic. Colaborador docente. Universitat de Barcelona

Isabel Salinas

Especialista. Servicio de Endocrinología y nutrición. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Adrian Sánchez-Fortun

Médico residente. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Víctor Sánchez Merino

Investigador. Laboratorio de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

Sonsoles Sánchez Palomino

Investigador. Laboratorio de Retrovirología e Inmunopatogenia Viral. IDIBAPS. Hospital Clínic. Profesora Asociada, Universitat de Barcelona

José Ramón Santos Fernández

Médico adjunto, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

María Saumoy Linares

Médico adjunto. Unidad VIH e ITS. Servicio de Enfermedades Infecciosas, IDIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Sofía Scévola

Médico investigador. Unidad VIH e ITS. Servicio de Enfermedades Infecciosas. IDI-

BELL. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Mauro Schechter

Profesor Universidade Federal do Rio de Janeiro. Brasil

Ana Silva Klug

Médico investigador. Unidad VIH e ITS. Servicio de Enfermedades Infecciosas. IDI-BELL. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Juan Sierra Madero

Jefe de Departamento Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Profesor Universidad Nacional Autónoma de México. Tlalpan, Ciudad de México. México

Guillem Sirera Jiménez

Fundació Lluita Contra La SIDA. Unitat Clínica de VIH, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona

Omar Sued

Asesor de atención y tratamiento de VIH. OPS/OMS. Washington DC, USA

Juan Manuel Tiraboschi

Médico investigador. Unidad VIH e ITS. Servicio de Enfermedades Infecciosas. IDI-BELL. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Berta Torres Murillo

Especialista. Enfermedades Infecciosas. Unidad de VIH. Hospital Clínic. Profesora Asociada, Universitat de Barcelona

Loris Trenti

Médico adjunto. Departamento de Cirugía General, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona

Antoni Trilla García

Jefe de Servicio. Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Clínic, Barcelona. Catedrático de Salud Pública, Universitat de Barcelona. Research Professor de ISGlobal

Montserrat Tuset Creus

Consultor 2. Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona

Martí Vall Mayans

Especialista. Unitat d'infeccions de transmis-

sió sexual Drassanes- Vall d' Hebron. Institut Català de la Salut, Barcelona

M.^a Eugenia Valls Lolla

Especialista senior. Unidad de Parasitología. Servicio de Microbiología, CDB. Hospital Clínic, Barcelona

Francesc Vidal Marsal

Jefe de Servicio. Enfermedades Infecciosas. Hospital Joan XXIII. Catedrático de Medicina. Universitat Rovira i Virgili, Tarragona

Sebastián Videla Ces

Unitat de Suport a la Investigació Clínica. Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Universitat de Barcelona

Eloisa Yuste Herranz

Investigadora. Laboratorio de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

Prefacio

Cuando en 1990 publicamos la primera edición de la Guía Práctica del SIDA (con el Dr. JM Gatell entre los editores), no sabíamos que 30 años después, el conocimiento, la evolución clínica y el tratamiento de la infección por el VIH habrían progresado de forma tan espectacular.

El objetivo 90-90-90 de la OMS se cumple en la mayoría de países; millones de personas incluso en zonas geográficas pobres reciben tratamiento antirretroviral, tratamiento que ha mejorado de forma importante en eficacia, tolerabilidad y sencillez de administración y que al generalizarse ha sido clave para reducir las nuevas infecciones (tratamiento como prevención).

No cabe duda que a pesar de estos buenos datos, la pandemia de SIDA sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial, y la prevención, la principal arma para luchar contra ella. La profilaxis preexposición (PrEP) ha supuesto un avance muy importante para reducir la transmisión y todos estamos pendientes de que tengamos una vacuna eficaz.

Por ello, esta nueva edición de la Guía, continúa teniendo un gran interés para el personal sanitario e investigadores que de forma directa o indirecta se relacionen con la investigación y el estudio de diferentes aspectos epidemiológicos, o el manejo clínico/terapéutico y preventivo de esta enfermedad infecciosa.

En esta nueva edición se ha incorporado el Dr. Esteban Martínez, actual Presidente de la EACS, como editor de esta edición. El número de coautores se ha ido incrementando progresivamente a lo largo de los años y como es lógico la temática de algunos capítulos también ha ido variando con la evolución del conocimiento sobre la infección. Queremos agradecer a las decenas de autores que de forma rigurosa y con gran dedicación y compromiso han intervenido durante todos estos años en una o más Ediciones. Un agradecimiento especial a los autores de Latinoamérica que han participado desde hace años en esta obra.

Este año seguimos incluyendo dos capítulos sobre COVID-19, la nueva pandemia que ha causado terribles consecuencias médicas, económicas, sociales, y psicológicas en el mundo entero, así como la viruela del mono que ha afectado predominantemente a hombres que tienen sexo con hombres.

Gracias al Dr. Julio Montaner, amigo y maestro, por escribir unas líneas de prólogo para la edición de 30 años de la Guía. Y también un agradecimiento a la Editorial Antares por el esfuerzo, dedicación y paciencia empleadas en la producción de la Guía y a las empresas farmacéuticas que a lo largo de estos años han apoyado la publicación de las sucesivas Ediciones.

Por último, agradecer a los compañeros que han adoptado la Guía como libro de cabecera para el estudio y el manejo clínico de la infección por el VIH y que dan sentido a la publicación de esta nueva edición.

Los Editores

Prólogo a la edición 30 años

Una Generación Libre de SIDA: Posible pero no necesariamente

La pandemia del SIDA representó sin duda el evento más significativo en el área de la Salud Pública en la segunda mitad del siglo pasado. Consecuentemente, ésta motivó un esfuerzo sin precedentes no sólo a nivel académico sino también en todos los aspectos relevantes de la sociedad. Así es que para mediados de los años 90 logramos desarrollar estrategias terapéuticas, basadas en el uso combinado de agentes antirretrovirales para la prevención de la morbi-mortalidad asociada al VIH/SIDA. En la medida que estos tratamientos, con los necesarios apoyos sociales y económicos, fueron implementados a nivel poblacional, nos vimos gratificados con reducciones significativas de las complicaciones asociadas al SIDA, así como también, y en forma poco esperada, en lo que se refiere a la transmisión del virus, ya sea por transmisión vertical, parenteral o sexual.

Notablemente, estudios en jurisdicciones diversas confirmaron que esta estrategia resulta altamente efectiva desde el punto de vista costo-beneficio. La misma, ahora conocida como tratamiento como prevención (TasP), se transformó en la estrategia global para el control de la epidemia a partir del año 2010.

Inspirada en la estrategia del TasP, y en colaboración con la ONUSIDA, al comienzo de la década del 2010, desarrollamos el objetivo del «90-90-90» en referencia a la distribución global de los tratamientos antirretrovirales. El mismo postulaba que para el fin del año 2020 se deberían diagnosticar al menos 90 % de los individuos infectados, al menos 90 % de los individuos infectados deberían ser tratados con antirretrovirales, y al menos del 90 % de los tratados deberían tener una carga viral plasmática no detectable. De lograrse el objetivo del 90-90-90 para el año 2020, postulamos que la morbi-mortalidad por SIDA y las nuevas infecciones por VIH caerían alrededor de un 90 % en la década siguiente.

La provincia de British Columbia, Canadá, ha evaluado el impacto del TasP a nivel poblacional. Habiendo superado el objetivo del 90-90-90 en el año 2020, hemos documentado una caída en la morbi-mortalidad asociada al SIDA y las nuevas infecciones por VIH en un 90% y 80%, respectivamente.

Dos elementos fundamentales han servido para maximizar el impacto del TasP en British Columbia. En primer lugar, el cribado genético de clusters emergentes en tiempo real en la última década y más recientemente, el uso generalizado de la profilaxis pre exposición (PrEP) a partir del año 2018.

El cribado genético de los clusters de transmisión del VIH fue establecido sobre la base de los tests de resistencia usados en forma generalizada dentro del programa provincial desde la

segunda mitad de la década del 90. En breve, la secuenciación genética del virus, se hace en forma rutinaria en la provincia en todas las muestras virales que tienen cargas detectables. Las mismas se realizan en material sobrante, de los test rutinarios de la carga viral. Esta información se usa para optimizar los tratamientos antirretrovirales, y en forma secundaria para evaluar la emergencia de clusters de transmisión del virus. La PrEP, añadida a la estrategia en enero del 2018, ofrece tenofovir/emtricitabina, una pastilla, una vez por día para los individuos con alto riesgo de infección por VIH. Ambos, el tratamiento y la prevención se proveen en la provincia en forma gratuita y centralizada. La identificación de los clusters permite la implementación dirigida de actividades de prevención y tratamiento: ya sea cribado de contactos, oferta de PrEP a los contactos seronegativos y oferta de TAR a los contactos seropositivos, en forma altamente costo-efectiva.

Después de cuatro décadas de progreso consistente, hoy es realista hablar de una generación libre de SIDA a corto plazo; si bien esto es posible, no significa que lo vamos a lograr necesariamente. Lamentablemente la implementación de las estrategias aquí descritas continúa siendo dispareja en distintas regiones del mundo y aún también a nivel subregional. En Canadá, por ejemplo, a pesar de tener resultados muy favorables en British Columbia, a nivel nacional el número de nuevas infecciones continúa en aumento, aproximadamente un 8 % por año (basado en el último periodo reportado por la Agencia Federal de Salud Pública en el año 2018).

Aún más preocupante, tenemos nuevos desafíos, como son las epidemias confluentes de la sobredosis por drogas ilegales contaminadas y el COVID 19. Si bien ambas epidemias merecen nuestra atención en forma prioritaria, datos preliminares sugieren que las mismas han interferido en forma significativa con la prestación de servicios, lo cual es inaceptable.

En este contexto, es un gran placer dar la bienvenida a la nueva edición de la Guía Práctica del sida. Ésta representa una contribución muy oportuna en un momento difícil cuando, más que nunca, necesitamos un compás que nos guíe mientras atravesamos este mal momento. La erudita Guía Práctica del SIDA provee una revisión exhaustiva del conocimiento en lo que se refiere a la evolución, patogenia, transmisión y manejo clínico de los individuos infectados así como también de aquellos en riesgo. Sin duda alguna, la nueva edición de la Guía representa un material de referencia obligado para los colegas hispanoparlantes a nivel global.

Desde ya mis felicitaciones a mis estimados amigos y colegas líderes de este singular esfuerzo, los doctores Daniel Podzamczar, Josep María Miró, Josep Mallolas y Bonaventura Clotet.

Julio S. G. Montaner, OC, OBC, MD, DSc (hon), FRCPC, FCCP, FACP, FRSC
Executive Director and Physician-in-Chief, BC Centre for Excellence in HIV/AIDS,
Head, HIV/AIDS Program, St. Paul's Hospital, Providence Health Care;
UBC and St. Paul's Foundation Chair in AIDS Research
UBC-Killam Professor, Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, UB

Abreviaturas más frecuentes

AAD	Antivirales de acción directa
ABC	Abacavir
Ac	Anticuerpos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATV	Atazanavir
AZT/ZDV	Zidovudina
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CD4	Linfocitos T4
CD8	Linfocitos T8
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CMV	Citomegalovirus
Cobi /c	Cobicistat
COVID-19	Enfermedad provocada por coronavirus SARS Cov2
CV	Carga viral
DEXA	Densitometría
DMO	Densidad mineral ósea
DOR	Doravirina
DRV	Darunavir
CMSP	Células mononucleares humanas de sangre periférica
DTG	Dolutegravir
ECDC	<i>European Centre for Disease Control and Prevention</i>
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EFV	Efavirenz
EG	Edad gestacional
EMA	Agencia europea del medicamento
ENF	Enfuvirtide
ERC	Enfermedad renal crónica
ERP	Epitelio pigmentario de la retina
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FAR	Fármacs antirretrovirales
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FG	Filtrado glomerular
FTC	Emtricitabina
HIVAN	Nefropatía asociada al VIH
HPV	Virus del papiloma humano
HSH	Hombres que tiene sexo con hombres
HTLV-I	Virus linfotrópico humano de células T de tipo I
HTLV-II	Virus linfotrópico humano de células T de tipo II
IF	Inhibidores de la fusión
IFA	Inmunofluorescencia indirecta
II	Inhibidores de la integrasa
IIP	Potencial inhibitorio instantáneo
im	Intramuscular
IMC	Índice de masa corporal
IO	Infección oportunista

IP	Inhibidores de la proteasa
IRIS	Síndrome de reconstitución inmune (<i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i>)
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
ITS	Infecciones de transmisión sexual
ITT	Análisis por intención de tratamiento (<i>Intention to Treat</i>)
iv	Intravenoso
Kg	Kilogramos
LBA	Lavado broncoalveolar
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LGV	Linfogranuloma venéreo
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
LNH	Linfomas no hodgkinianos
LPV	Lopinavir
LTNP	<i>Long term non progressor</i> . No progresor a largo plazo
mg	Miligramos
mL	Mililitro
MRV	Maraviroc
MT	Monitorización terapéutica
MU	Millones de unidades
MV	Ventilación mecánica
NAT	<i>Nucleic acid testing</i> (ensayo de ácidos nucleicos)
NE	Nutrición enteral
NIL	Neumonía intersticial linfoide
NVP	Nevirapina
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PEP	Profilaxis postexposición
PCP	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PID	Personas que se inyectan drogas
PVIH	Personas que viven con el VIH
PrEP	Profilaxis pre exposición
PTC	<i>Post-treatment controllers</i> (controladores post-tratamiento antirretroviral)
RAL	Raltegravir
RCV	Riesgo cardiovascular
RN	Recién nacido
RPV	Rilpivirina
RTV/r/rito	Ritonavir
SARS-Cov2	Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus SARS Cov2
sc	Subcutáneo
sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SK	Sarcoma de Kaposi
TAC/ TC	Tomografía computarizada
TAF	Tenofovir alafenamida
TAAN	Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos
TAM	<i>Thymidine-associated mutations</i>
TAR	Tratamiento antirretroviral
TI	Transcriptasa inversa

TIC	Tecnologías de la información y comunicación
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TLVR	Tiempo hasta pérdida de eficacia virológica (<i>Time Loss Virologic Response</i>)
TNF	Factor de necrosis tumoral
Tregs	Linfocitos T reguladores
3TC	Lamivudina
U	Unidades
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	Virus herpes simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
vo	Vía oral
VPH	Virus del papiloma humano
VVZ	Virus varicela zóster
WB	Western blot

Índice de capítulos

CAPÍTULO 1 El virus de la inmunodeficiencia humana: Agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida <i>M. Martín-Serrano, C. Beltrán-Pávez, E. Yuste y V. Sánchez-Merino</i>	1
CAPÍTULO 2 Inmunopatología del sida. Avances en vacunas. <i>J. Alcamí, M. Bermejo, M.^a T. Coiras, J. García-Pérez, N. González, B. Mothe, F. García, C. Brander</i>	21
CAPÍTULO 3 Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1. Tropismo y carga viral <i>B. Mothe, P. Coll, B. Clotet, R. Paredes</i>	53
CAPÍTULO 4 Historia natural de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1. Clasificación y criterios diagnósticos <i>J.M^a Miró, J. Ambrosioni, S. Sanchez-Palomino, Florencia Etchevery, Montserrat Plana</i>	65
CAPÍTULO 5 Farmacogenética y farmacogenómica. Microbioma intestinal <i>F. Vidal, R. Paredes, A. Elizalde-Torrent</i>	83
CAPÍTULO 6 Infección por otros retrovirus humanos: VIH-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4 <i>J. Ambrosioni, M^a Á. Marcos, R. Paredes, J. M^a Miró</i>	89
CAPÍTULO 7 Epidemiología de la infección por VIH. ¡Ahora y en el 2050! <i>A. Bruguera, C. Folch, E. López, D. Nomah, J. Casabona</i>	101
CAPÍTULO 8 La epidemia del VIH/sida en América Latina y el Caribe <i>O. Sued, M. Schechter, J. Sierra Madero, A. Camiro, P. Cahn</i>	111
CAPÍTULO 9 Mecanismos de transmisión y estrategias de prevención de la infección por VIH. Profilaxis pre-exposición y post-exposición <i>P. Coll, F. Pujol, L. Leal, C. Folch, J. Casabona, D. Podzamczek, F. García</i>	121
CAPÍTULO 10 Infecciones de transmisión sexual <i>A. González-Cordón, I. Fuertes, M. Vall, P. Coll, J. Riera, P. Prieto, J. M.^a Miró, J.L. Blanco</i>	137
CAPÍTULO 11 Infección y patología relacionada con el virus del papiloma humano en pacientes infectados por el VIH <i>S. Videla, B. Revollo, A. Silva, L. Trenti, M. Saumoy, G. Sirera</i>	167

CAPÍTULO 12 Manejo inicial de la infección aguda y crónica por el VIH-1 <i>J. Ambrosioni, E. Fernández, M^a M. Mosquera, M. Plana, J. M.^a Miró</i>	181
CAPÍTULO 13 Actitud diagnóstica ante los principales síndromes clínicos de los pacientes infectados por el VIH. Cribaje del cáncer <i>Coordinadores: E. Negredo, G. Sirena S. Ruiz, A. Sánchez-Fortín, E. Pascual, S. Gómez, P. Romera, J. Castellví, S. Castillo, R. Anglada, A. Martínez Vea, T. Navarro, I. Salinas, D. Escudero, E. Puiggrós, A. Moreno, J. Romeu, B. Clotet, A. Jou, C. Llibre, I. Casafont, M. Saumoy</i>	203
CAPÍTULO 14 Diagnóstico microbiológico de las infecciones más frecuentes en pacientes con sida <i>M. Álvarez-Martínez, M.^a Á. Domínguez, F. Marco, M.^a Á. Marcos, F. Alcaide, M.^a E. Valls</i>	245
CAPÍTULO 15 Profilaxis y tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes adultos con infección por el VIH <i>J.M. Tiraboschi, M. Saumoy, J.A. Benetucci, P. Cahn, M. Corti, C. Frola, D. Podzamczar</i>	265
CAPÍTULO 16 Características de los antimicrobianos que se recomiendan para profilaxis o tratamiento de las infecciones oportunistas en los pacientes infectados por el VIH <i>M. Martínez-Rebollar, B. Torres, L. de la Mora, A. Foncillas, A. González, J. Mallolas</i>	315
CAPÍTULO 17 Manifestaciones mucocutáneas sarcoma de Kaposi y viruela del mono en pacientes infectados por el VIH <i>I. Fuertes, A. Català, M. Alegre, J.L. Blanco, D. Podzamczar</i>	345
CAPÍTULO 18 Linfomas en pacientes con infección por VIH <i>J. T. Navarro, J. M^a Ribera</i>	369
CAPÍTULO 19 Manejo de la enfermedad hepática en pacientes con infección VIH <i>J. Murillas, M. Laguno, M. García, J. F. Jofre, A. Imaz, J. M^a Llibre, M. Martínez-Rebollar, J. Mallolas</i>	377
CAPÍTULO 20 Trastornos neurocognitivos en la infección por VIH <i>J. A. Muñoz-Moreno, J. M. Tiraboschi, D. Podzamczar, B. Clotet</i>	385
CAPÍTULO 21 Trastornos psiquiátricos y aspectos psicológicos de los pacientes con VIH <i>J. Blanch, C. Díez, C. R. Fumaz, S. Magnani</i>	393
CAPÍTULO 22 Intervención dietético-nutricional en la infección por VIH/sida <i>C. Estany, P. Leyes, A. Navarro</i>	407

CAPÍTULO 23 Tratamiento antirretroviral para adultos y adolescentes: año 2023	421
<i>D. Podzamczar, J. M^a Miró, E. Martínez, J. Mallolas, B. Clotet</i>	
CAPÍTULO 24 Resistencia del VIH a los antirretrovirales	439
<i>J. M.^a Llibre, J. R. Santos, A. Imaz, B. Clotet, R. Paredes</i>	
CAPÍTULO 25 Manejo clínico y tratamiento antirretroviral en la mujer	467
<i>B. Torres, J. Ambrosioni, J. M^a Miró</i>	
CAPÍTULO 26 Adherencia al tratamiento antirretroviral	475
<i>H. Knobel, C.R. Fumaz, M. Martín</i>	
CAPÍTULO 27 Características e interacciones de los fármacos antirretrovirales	487
<i>M. Tuset, A. Barraquer, J. Moltó, C. García, L. Galofré, C. Manzardo, J. M^a Miró</i>	
CAPÍTULO 28 Enfermedades asociadas a la infección por el VIH, comorbilidades y envejecimiento	549
<i>A. Inciarte, A. González-Cordón, J. Rojas, A. Foncillas, B. Torres, P. Domingo, A. Imaz, E. Negro, M. Saumoy, D. Podzamczar, E. Martínez</i>	
CAPÍTULO 29 Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune	563
<i>A. Imaz, S. Scévola, J. M.^a Miró, E. Martínez, D. Podzamczar</i>	
CAPÍTULO 30 Infección por VIH y reproducción. Prevención de la transmisión vertical	585
<i>L. Salazar, M. López</i>	
CAPÍTULO 31 Infección por VIH en la edad pediátrica	597
<i>C. Fortuny, A. Noguera</i>	
CAPÍTULO 32 Aspectos legales y éticos de la prescripción de medicamentos	621
<i>B. Gómez, I. de Lecuona</i>	
CAPÍTULO 33 Epidemiología, transmisión y prevención de la infección por SARS-Cov2	633
<i>O. Mitjà, A. Trilla, J. Blanco</i>	
CAPÍTULO 34 Clínica y tratamiento de la COVID-19	657
<i>J. M^a Miró, D. Podzamczar, M. Tuset, R. Paredes, E. Martínez, J. Mallolas, B. Clotet</i>	
Índice alfabético	679

Capítulo 1

El virus de la inmunodeficiencia humana: Agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Miguel Martín-Serrano, Carolina Beltrán-Pávez,
Eloísa Yuste y Víctor Sánchez-Merino

Origen del VIH a partir de transmisiones zoonóticas de virus procedentes de primates no humanos	Variabilidad
Estructura	Frecuencia de mutación
Organización genómica	Recombinación
Elementos estructurales	Hipermutación mediada por factores virales y celulares
Proteínas estructurales	Variabilidad intrapaciente. Estructura en <i>cuasispecie</i>
Proteínas reguladoras	Variabilidad interpaciente. Clasificación del VIH en tipos, grupos, subtipos y formas recombinantes
Proteínas accesorias	
Proteínas celulares en el VIH	

El VIH es el agente etiológico causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Esta enfermedad se describió por primera vez en 1981 en varones jóvenes homosexuales, que padecían sarcoma de Kaposi y/o neumonía por *Pneumocistis jiroveci*. El estudio de estos pacientes reveló que presentaban un cuadro de inmunodeficiencia caracterizado por la disminución de linfocitos T CD4+. Los estudios epidemiológicos posteriores implicaron en la enfermedad a un agente infeccioso transmisible por sangre, productos sanguíneos, contacto sexual, uso de drogas por vía intravenosa y verticalmente de madres a hijos. La búsqueda de este agente infeccioso tuvo sus frutos en 1983 cuando Barré-Sinoussi, Chermann y Montagnier, del Instituto Pasteur de París, aislaron un retrovirus a partir de nódulos linfáticos de un paciente con linfadenopatía. Este retrovirus fue denominado virus de la linfadenopatía (VLA) y era capaz de replicar y causar efecto citopático en cultivos de células mononucleares humanas de sangre periférica (CMSP). Pocos meses después Gallo y colaboradores, así como Levy y colaboradores, aislaron un retrovirus a partir de muestras de pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) al que denominaron VLTH-III. Finalmente se decidió denominar al virus que causaba dicha enfermedad como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dos años más tarde, fue aislado un segundo tipo de virus (VIH-2) que producía sida en pacientes procedentes de África Occidental. Actualmente se denomina VIH-1 a los virus genéticamente relacionados

con los virus que circulan en Asia, Europa, Oceanía, América y ciertas regiones de África y VIH-2 al conjunto de virus relacionados con el virus descrito por Clavel y colaboradores que es prevalente en África Central y Occidental. Según las estimaciones del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la pandemia del VIH se cobró alrededor de 700.000 vidas en 2021 y se estima que el número de personas que vivían con VIH en el mundo se aproximaba a 39 millones en ese año y, de éstas, 1,5 millones eran nuevas infecciones. Desde su identificación hasta la actualidad, el VIH se ha convertido posiblemente en uno de los agentes infecciosos más estudiado y que más trabajos de investigación ha generado en toda la historia de la Biomedicina.

ORIGEN DEL VIH A PARTIR DE TRANSMISIONES ZONÓTICAS DE VIRUS PROCEDENTES DE PRIMATES NO HUMANOS

Los retrovirus constituyen una familia compleja de virus de ARN en la cual se distinguen siete géneros. Uno de esos géneros es el de los lentivirus, en el que se encuadraría el VIH, y cuya principal característica es la de infectar de una manera crónica a una gran variedad de especies de mamíferos, entre los que se encuentran los primates, ungulados y félidos.

A los lentivirus procedentes de primates no humanos se les ha dado el nombre genérico de virus de la inmunodeficiencia de simio (VIS), debido a las similitudes genéticas y estructurales que estos comparten con los de la inmunodeficiencia humana. Los VIS presentan una gran diversidad y hasta la fecha se han podido aislar a partir de más de 40 especies distintas de primates no humanos africanos. Su clasificación se ha establecido dependiendo de la especie o subespecie de primates no humanos de la que fueron aislados.

El VIH se caracteriza también por presentar una elevada diversidad genética. Esta diversidad queda reflejada en los análisis filogenéticos de las secuencias nucleotídicas que se han realizado con numerosos aislados de distintas procedencias geográficas. Estos análisis han llevado a clasificar el VIH-1 en cuatro grandes grupos (M, N, O y P) y al VIH-2 en ocho (A, B, C, D, E, F, G, H) y una forma recombinante AB. El grupo M es el único que se subdivide en 9 subtipos no recombinantes (A, B, C, D, F, G, H, J y K) y en 132 formas circulantes recombinantes entre dichos subtipos conocidas hasta la fecha.

El origen del VIH se ha establecido en diversas transmisiones zoonóticas a partir de lentivirus de primates no humanos africanos (VIS). Estas transmisiones zoonóticas tuvieron orígenes diferentes como resultado de la caza y consumo de carne de simio y el mantenimiento de monos como mascotas. Parece ser que los grupos M y N del VIH-1 procederían de la transmisión de un VIS del chimpancé originario de África Occidental-Central y correspondiente a la subespecie *Pan troglodytes troglodytes*. El grupo O y el recientemente descrito P procederían de un VIS de gorila (*Gorilla gorilla*) originario de la misma región. Finalmente, el VIH-2 (grupos de la A a la H) tendría su origen en un virus procedente del mangabey gris (*Cercocebus atys*) de África Occidental.

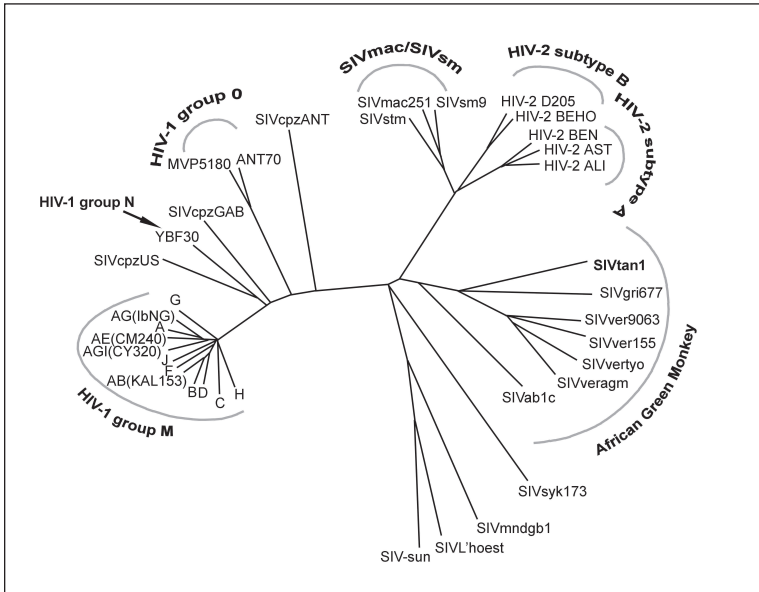


Fig. 1-1. Árbol filogenético que ilustra el origen de los distintos grupos del VIH-1 y el VIH-2 a partir de los virus de la inmunodeficiencia de simio y la diversificación de los mismos. Tomado de la base de datos de Los Alamos (www.hiv.lanl.gov).

Tanto los grupos M, N, O y P del VIH-1, como los grupos A y B del VIH-2, han establecido eventos de transmisión efectivos de humano a humano, con el grupo M a la cabeza en número de transmisiones. El último en describirse ha sido el grupo P con dos aislados descritos hasta la fecha, ambos identificados en pacientes procedentes de Camerún. Estos datos evidencian, una vez más, que se ha producido un salto de especie y como consiguiente que un nuevo linaje de VIH está circulando entre humanos. Cabe añadir que existen estudios *in vitro* que demuestran que el virus está adaptado a humanos. Los restantes linajes de VIH-2 (C-H) no parecen ser transmisibles entre seres humanos. En la Figura 1-1 se muestra un árbol filogenético que ilustra el origen de los distintos grupos del VIH-1 y el VIH-2 a partir de los virus de la inmunodeficiencia de simio.

Los grupos M y O del VIH-1 así como los grupos A y B del VIH-2 han sido los únicos capaces de extenderse a un nivel epidémico e infectar a millones de individuos. Mediante análisis filogenéticos, y aplicando técnicas de reloj molecular, se conoce que los VIS infectaban primates no humanos desde hace por lo menos 12.000 años. Sin embargo, el comienzo de la expansión

del VIH-1 y el VIH-2 se ha data do a principios del siglo XX y la expansión del grupo N, a mediados del mismo siglo. Parece ser que la primera transmisión al humano se produjo en el sureste de Camerún, ya que es allí donde se han localizado las cepas del VIS procedentes de chimpancés más parecidas al grupo M del VIH-1. Posteriormente, el virus viajó hasta Kinshasa (capital del antiguo Congo Belga, actual República Democrática del Congo) en 1920 gracias al comercio que existía a lo largo del río Sangha de caucho y marfil. Desde Kinshasa, el virus se fue extendiendo lentamente hacia otras ciudades de África central gracias fundamentalmente al ferrocarril. A partir de la década de 1960, el virus se extendió exponencialmente debido a programas de salud pública en los que se utilizaban jeringuillas no estériles, tanto para las vacunaciones masivas como en la lucha contra enfermedades de transmisión sexual. Finalmente, el virus se fue extendiendo a lo largo de todo el planeta como consecuencia de las migraciones a nivel global.

ESTRUCTURA

El virión del virus de la inmunodeficiencia humana es aproximadamente esférico y mide entre 80 y 120 nm de diámetro. Está compuesto por dos copias de ARN de cadena positiva única

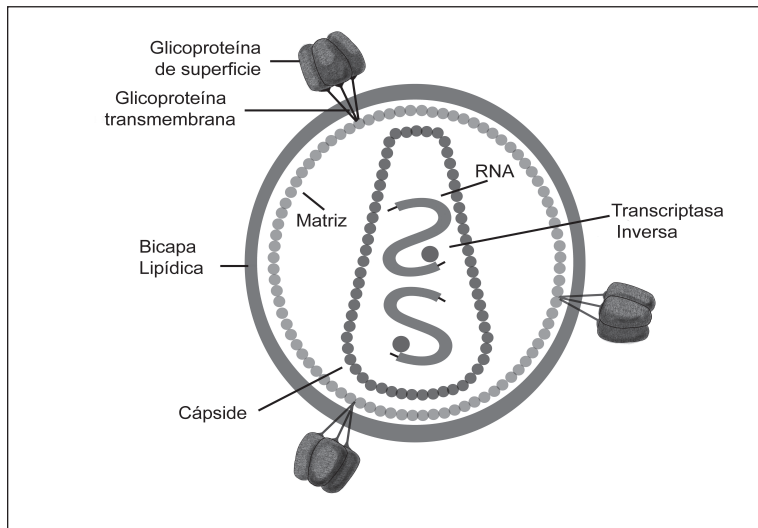


Fig. 1-2. Representación esquemática de la estructura del VIH.

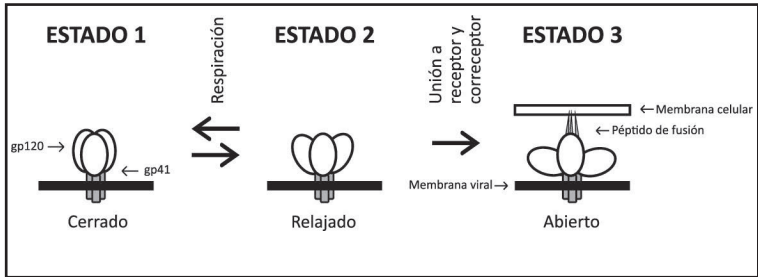


Fig. 1-3. Representación de las distintas conformaciones de la espícula del VIH

con un tamaño de 9749 bases y que codifican para los genes del virus. Las cadenas de ARN están rodeadas por una cápsida cónica compuesta por 1.200 a 2.500 copias de la proteína viral p24. Dentro, la cadena única de ARN se encuentra fuertemente asociada a las proteínas de la nucleocápsida, p6 y p7, y a las enzimas necesarias para el desarrollo del virión: transcriptasa inversa (TI), proteasa, nucleasa e integrasa. La nucleocápsida se asocia con el ARN genómico protegiéndolo de la digestión por nucleasas. La cápsida está rodeada por una matriz, compuesta de una asociación de la proteína viral p17, que garantiza la integridad de la partícula viral. La matriz a su vez está rodeada por una envuelta, que está formada por una bicapa lipídica con origen en la célula huésped y se produce por la gemación de la cápsida viral. Las proteínas de la envuelta viral se organizan en espículas, que son estructuras formadas por tres glicoproteínas de superficie (gp120), responsables de la unión a CD4 y posteriormente a un correceptor de citocinas (CCR5 o CXCR4), y tres glicoproteínas transmembrana (gp41), que sujetan la estructura al virus y permiten la fusión de membranas para su entrada en la célula huésped. Se ha estimado que el número de espículas por virión es de alrededor de 14, tanto en el VIH-1 como en el VIS. Estas estimaciones se han visto confirmadas por estudios posteriores de criomicroscopía. La representación esquemática de la partícula viral se muestra en la Figura 1-2.

Estudios de tomografía electrónica en viriones salvajes han permitido confirmar que la espícula viral está compuesta por tres copias de heterodímeros no covalentes de gp120-gp41 que se asocian también de manera no covalente formando un trímero. En el mismo año y con la misma técnica, se publicó un modelo de la organización de la envuelta en «champiñón» en la cual un trímero de tres moléculas de gp120 estaría unido al trímero de gp41 que se anclaría a la membrana por una única estructura. Posteriormente, cuando los volúmenes de los dominios de glicoproteína de superficie y transmembrana fueron alineados y clasificados de forma independiente, surgió una evidencia más clara de la organización en dominios formando una cabeza trimérica y tres tallos. Los datos obtenidos de esta manera también demuestran la gran flexibilidad de la proteína transmembrana, tanto del VIH-1 como del VIH-2. De hecho, estudios

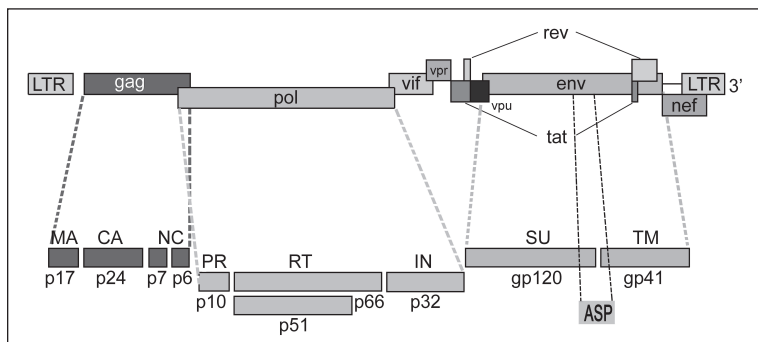


Fig. 1-4. Organización genómica del VIH-1 adaptada de la base de datos de Los Alamos (www.hiv.lanl.gov)

actuales han encontrado evidencias de que las partes clave de gp41 no están rígidamente fijadas con el resto del trímero permitiendo una considerable libertad de movimiento en relación con la membrana. Probablemente, esta característica desempeña un importante papel permitiendo que las proteínas de fusión tengan la flexibilidad necesaria para unirse a los receptores. De hecho, por técnicas de criomicroscopía electrónica se ha confirmado que la espícula viral oscila entre conformaciones cerradas y conformaciones más abiertas, en un proceso de equilibrio denominado «respiración». Cuando interacciona con el receptor celular CD4 y posteriormente con un correceptor CCR5 o CXCR4, el trímero transita hacia una conformación «parcialmente abierta» y de allí hacia una conformación completamente abierta que permite a gp41 acceder a la membrana celular y exponer el péptido de fusión que va a permitir la entrada del virus, como se muestra en la Figura 1-3. Esta flexibilidad de las espículas también supone un mecanismo de escape del virus del sistema inmunitario, pues los epítomos más conservados se encuentran en la zona más interna y sólo quedan expuestos a los anticuerpos neutralizantes en el momento de unión a CD4. Sin embargo, se ha visto que las distintas cepas de VIH presentan distinta susceptibilidad a la neutralización por anticuerpos, y que ello depende de la conformación mayoritaria en sus espículas. Así, las denominadas Tier 1A (predominio de forma abierta) serían las más sensibles, seguidas de las Tier 1B (predominio de forma intermedia), las Tier 2 (sensibilidad moderada, predominio de forma cerrada) y finalmente las Tier 3 (sensibilidad baja, predominio de forma cerrada).

Organización genómica

El ARN genómico (Fig. 1-4) se compone de siete elementos estructurales (LTR, TAR, RRE, PE, SLIP, CRS y INS) y nueve genes que codifican para diecinueve proteínas en total. Tres de estos

Tabla 1-1. Proteínas estructurales, reguladoras y accesorias de VIH/VIS

<i>Gen</i>	<i>Tamaño</i>	<i>Función</i>
Proteínas estructurales		
<i>gag</i>	p55	Precursora de la p17, p24, p7 y p6
	p17	Matriz (MA). Anclaje a la membrana; interactúa con la envuelta; transporte nuclear
	p24	Cápsida (CA)
	p15	Precursora de la nucleocápsida (NC)
	p7	Nucleocápsida. Se une al ARN
	p6	Se une a Vpr. Maduración del virus
<i>pol</i>	p90	Precursora de la p10, p66, p51, p15 y p31
	p10	Proteasa (PR). Gag/Pol escisión y maduración
	p66, p51	Subunidades de la transcriptasa inversa (TI)
	p15	RNasa H
	p31	Integrasa (IN). Cataliza la integración del ADN viral
<i>env</i>	gp160	Glicoproteína precursora de gp120 y gp41
	gp120	Glicoproteína de superficie (SU). Unión a la célula huésped
	gp41	Glicoproteína transmembrana (TM). Unión a la célula huésped
Proteínas reguladoras		
<i>tat</i>	p14/p16	Transactivador de la transcripción viral
<i>rev</i>	p19	Transporte y estabilización del ARN
Proteínas accesorias		
<i>vpu</i>	p16	Promueve la liberación de viriones de la célula; interviene en la degradación del CD4
<i>nef</i>	p27-p25	Aumenta la infectividad. Regula negativamente el receptor CD4 y los antígenos MHC-I y MHC-II
<i>vpr</i>	p10-p15	Facilita la entrada al núcleo del complejo de preintegración; inhibe la división celular, detiene las células infectadas en G2/M
<i>vpx</i>	p12-16	Homóloga de Vpr. Facilita la entrada al núcleo del complejo de preintegración
<i>vif</i>	p23	Promueve la maduración e infectividad del virión

genes (*gag*, *pol* y *env*) codifican las principales proteínas estructurales que se encuentran en todos los retrovirus, mientras que los seis genes restantes, no estructurales, codifican las proteínas reguladoras (*tat* y *rev*) y accesorias (*vpu*, *vpr*, *vif* y *nef*) y son genes únicos del VIH que controlan la capacidad para infectar las células, producir nuevas copias del virus o inducir patogénesis. Estudios recientes sugieren la existencia de un nuevo gen expresado de forma antisen-

tido de la hebra complementaria del gen env. Aún no se conoce con certeza la función de la nueva proteína viral antisentido (ASP), codificada por este gen, se cree que puede estar relacionada con la inducción de la autofagia y que podría modular positivamente la replicación del VIH-1. Esto explicaría que sea más abundante en el grupo M y, concretamente, en los subtipos y formas recombinantes más prevalentes. Los genes, su tamaño y la función de las proteínas codificadas por los distintos genes del VIH se presentan en la Tabla 1-1.

Elementos estructurales

LTR: Repetición terminal larga. Secuencia de ADN que se encuentra en cada extremo del genoma integrado del provirus. Contiene regiones importantes para el inicio de la transcripción y señales de poliadenilación.

TAR: Secuencia para la transactivación viral y sitio de unión de la proteína Tat y otras proteínas celulares. Consiste en los primeros 45 nucleótidos del ARNm viral en el HIV-1 (o los primeros 100 nucleótidos en el VIH-2 y VIS). El ARN de TAR forma una horquilla que es fundamental para la unión y función de Tat

RRE: Elemento de respuesta a Rev. Se localiza dentro del gen env del virus. El RRE forma complejas estructuras secundarias que son necesarias para la unión de la proteína Rev.

PE: Elementos Psi. Son un conjunto de cuatro estructuras talla-bucle y asa anterior superpuestas al codón de iniciación de gag siendo sitios reconocidos por motivos conservados en la proteína Gag. Estos elementos están presentes en transcritos sin procesar, pero ausentes en ARNms virales procesados

SLIP: Un sitio TTTTTT seguido de una estructura en talla-bucle y asa responsable de regular el marco de lectura ribosomal -1 correspondiente al marco de lectura del gen pol.

CRS: Secuencias represivas. Se ha postulado que inhiben la expresión de proteínas estructurales en ausencia de Rev. Su función exacta sigue sin definirse.

INS: Secuencias de ARN inhibitorias/inestables encontradas dentro de los genes estructurales del VIH-1 y de otros retrovirus complejos. Los elementos INS han sido definidos por ensayos funcionales como elementos que inhiben la expresión postranscripcional. Mutaciones en estos elementos demostraron el incremento de la expresión génica.

Proteínas estructurales

El gen **gag** codifica para las proteínas de la cápsida. Se traduce a una proteína precursora, la

p55, que luego es procesada por la proteasa viral en la proteína p17 que constituye la matriz y en las proteínas p6 y p7 (o p9) que forman la nucleocápsida.

El gen **pol** codifica las enzimas virales proteasa, transcriptasa inversa, RNasa e integrasa. Estas enzimas son producidas como la poliproteína precursora Gag-Pol, que es procesada por la proteasa viral.

El gen **env** codifica las glicoproteínas virales producidas como un precursor (gp160) que es procesado para originar el complejo formado por la glicoproteína externa gp120 y la glicoproteína transmembrana gp41. El complejo gp120-gp41 está ligado de forma no covalente y se asocia formando heterotrímeros en la superficie de la célula infectada y del virión. La gp120 contiene el sitio de unión al receptor CD4 y a los receptores de quimiocinas que sirven como coreceptores del VIH-1 (CCR5 y CXCR4 principalmente).

Proteínas reguladoras

Modulan los procesos de la transcripción y postranscripción de la expresión génica de las proteínas virales y son esenciales para la propagación del virus.

El gen **tat** codifica el transactivador de la expresión génica del VIH (Tat), localizado primariamente en el núcleo, que se une al ARN TAR y activa la transcripción a partir del promotor LTR. Es el primer factor de transcripción eucariota conocido que interacciona con el ARN y no con el ADN.

El gen **rev** codifica la fosfoproteína Rev que se localiza primariamente en el núcleo, aunque también actúa en el citoplasma. Rev se une al RRE promoviendo la exportación nuclear, estabilización y utilización de ARNm viral no procesado que contiene el RRE. Se considera que la proteína Rev es una de las proteínas reguladoras que más ha conservado su función dentro de los lentivirus.

Proteínas accesorias

Estas proteínas se han conservado en diferentes aislados, a pesar de que son, en general, prescindibles para la propagación viral en cultivo celular. La conservación de estas proteínas y otras observaciones experimentales sugieren una mayor relevancia *in vivo* de dichas proteínas, aunque, en muchos de los casos, su importancia funcional sigue aún sin determinarse totalmente.

El gen **vpu** codifica la proteína viral U (Vpu) que es única para el VIH-1, no habiendo un gen similar en el VIH-2 o VIS. Vpu es una proteína integral de membrana tipo I que funciona como canal iónico y tiene como funciones biológicas la degradación de CD4 en el retículo endoplasmático y el incremento de la liberación del virión de la membrana plasmática de las células VIH-1 infectadas. Esto ocurre mediante el bloqueo de la proteína celular teterina (véase el apartado «Proteínas celulares en el VIH»). Vpu también parece estar implicada en la regulación negativa del HLA-C (perteneciente al CMH de clase I), lo que contribuye a reducir la presentación antigénica a linfocitos T CD8 y por tanto la respuesta celular frente a la infección.

El gen **nef** codifica la proteína Nef que es una de las primeras proteínas del VIH producida en células infectadas y es una de las proteínas accesorias más inmunogénicas. *In vitro*, los genes Nef en el VIH y VIS son dispensables, pero imprescindibles para una correcta propagación del virus y progresión de la enfermedad *in vivo*. Nef es un elemento necesario para el mantenimiento de elevadas cargas virales y para el desarrollo del SIDA en monos. De hecho, VIH defectivos en **nef** también fueron detectados en algunos no progresores a largo plazo. Nef regula negativamente la expresión del receptor CD4 y de las moléculas del CMH de clase I (HLA-A y HLA-B).

Se han descrito un gran número de funciones de la proteína Nef que pueden dividirse en cuatro categorías distintas: a) Nef establece una conexión entre las proteínas celulares y la maquinaria de la endocitosis, alterando así su tráfico basal; b) modifica el estado de activación de las células infectadas interfiriendo con la transducción de señal y regulando negativamente las cascadas de señalización; c) interfiere con el citoesqueleto de actina, modificando la forma de las células, a fin de facilitar la transmisión viral a las células no infectadas; d) por último, Nef aumenta la infectividad de VIH y VIS a través de otros mecanismos estrechamente relacionados con el tráfico de proteínas en la célula huésped. Curiosamente, aunque la mayoría de estas funciones son comunes al VIH-1, VIH-2 y el VIS, Nef es una proteína de extraordinaria flexibilidad que se refleja en la ganancia y pérdida de funciones, así como las diferencias entre secuencias primarias de Nef existentes entre estos virus. Recientemente se ha observado que Nef actúa en distintos procesos del ciclo viral como en la interacción con el receptor, en la entrada, la transcripción inversa, la importación nuclear y en la integración. La contribución de las distintas funciones de Nef en la replicación del VIH y el VIS está lejos de ser entendida, sin embargo, el hecho de que los virus con el gen **nef** deletado sean menos patogénicos sugiere que la proteína Nef puede ser una diana interesante para el diseño de nuevos antivirales.

El gen **vpr** codifica la proteína viral R (Vpr) que es incorporada en el virión y tiene una localización nuclear. Las funciones propuestas para el Vpr incluyen la importación nuclear de los complejos de preintegración, la parada en la fase G2 del ciclo celular, la inducción de la apoptosis, la transactivación de genes celulares y la inducción de la diferenciación celular.

El gen **vpx** codifica una proteína viral en el VIH-2 y en algunos VIS, pero no en el VIH-1. Este gen accesorio es homólogo del **vpr** del VIH-1 y parece haberse originado por duplicación de dicho gen. La función del Vpx en relación a la del Vpr no está totalmente determinada; ambos son incorporados en el virión a niveles comparables a la proteína Gag a través de interacciones con p6. Sin embargo, Vpx es esencial para la replicación viral en los macrófagos y en las células T. La progresión a SIDA y la muerte de animales infectados con VIS puede ocurrir en ausencia de Vpr o Vpx. Virus doble mutantes que carecían de ambas Vpr y Vpx presentaron un fenotipo atenuado, mientras que los mutantes individuales no lo hicieron, lo que sugiere una cierta redundancia en la función de Vpr y Vpx relacionada con la patogenicidad del virus.

El gen **vif** codifica el factor infectivo viral (Vif), que promueve el incremento en la infectividad y está implicado en la protección del genoma viral. Vif actúa impidiendo la encapsidación de dos potentes factores antivirales en el virus, las citidindeaminasas APOBEC3G y APOBEC3F. Estas proteínas son incorporadas en la partícula viral de forma selectiva y tienen una potente actividad antiviral. APOBEC3G/F actúan sobre el genoma viral como agentes mutadores. El VIH

Tabla 1-2. Proteínas celulares destacadas en el VIH-1

<i>Proteína</i>	<i>Función</i>
CD46	Inhibición de la lisis mediada por el complemento
CD54 (ICAM)	Unión a la célula diana, señalización
CD55	Inhibición de la lisis mediada por el complemento
CD59	Inhibición de la lisis mediada por el complemento
CD62L	Unión a células endoteliales
CD80	Unión a la célula diana, señalización
CD86	Unión a la célula diana, señalización
Galectina-1	Unión a la célula diana
HLA-II	Unión a la célula diana, modulación inmunológica
Hsp70	Plegamiento de proteínas
INI/nSNF5	Organización de la cromatina, ensamblaje viral, transcripción inversa
LFA-1	Unión a la célula diana
Lysyl-tRNA sintetasa	Empaquetamiento del ARNt
Tioltransferasa	Manutención de la actividad de las proteasas
APOBEC3G/F	Hipermutación proviral
Teterina	Inhibición de la liberación viral, producción de enzimas proinflamatorias
Actina	Citoesqueleto
ALIX	Liberación viral
Cofilina	Regulación de los filamentos de actina
eEF1A	Regulación de los filamentos de actina
HS1	Señalización células T
Staufeno	Empaquetamiento ARN genómico
Ta1	Liberación viral
Tsg101	Liberación viral
Ubiquitina	Liberación viral
Vps4a	Liberación viral
Vps28	Liberación viral
Anexina 2	Transporte y fusión de vesículas
Anexinas (A5, A6, A11)	Variadas funciones
CD9	Señalización celular, tetraspanina
CD53	Tetraspanina
CD63	Tetraspanina
CD81	Tetraspanina
CD82	Señalización celular, tetraspanina
CypA	Plegamiento de proteínas
Proteínas Rab	Tráfico vesicular, sorting de proteínas
S100A10	Fusión de vesículas
Tetraspanina-14	Tetraspanina
UNG2	Reparación por escisión de base

ha evolucionado generando la proteína viral Vif cuya función es bloquear este mecanismo reduciendo la cantidad de dichas proteínas incorporada en el virión.

Proteínas celulares en el VIH

Los viriones del VIH-1 contienen, además de las proteínas codificadas por el genoma viral, ciertas proteínas celulares. Durante el ensamblaje y la gemación que dan origen a los viriones se incorporan, además de las proteínas estructurales virales, ciertas proteínas del huésped que se localizarán tanto en el interior como en la superficie del virus. Algunas de estas proteínas, probablemente la mayoría, se incorporan en el virión debido a su proximidad en el momento de la gemación. A pesar de que estas proteínas son introducidas de forma inespecífica, su presencia puede proporcionar información importante sobre el lugar de gemación y el entorno local en que el VIH-1 se origina. Esto explicaría por ejemplo las importantes diferencias antigénicas entre los viriones procedentes de monocitos/macrófagos y los generados a partir de linfocitos T. En otros casos, el proceso de incorporación de proteínas celulares es selectivo y conservado entre cepas. Ciertas proteínas celulares se incorporan al virión por interacción con proteínas virales, mayoritariamente con Gag. Por último, el VIH-1 incorpora proteínas celulares en el virión en un paso posterior al ensamblaje, de este modo adquiere funciones adicionales que ayudarían al VIH en la replicación y en la evasión del sistema inmune.

El número de proteínas de la célula huésped detectados en el VIH ha aumentado considerablemente gracias a estudios recientes, los cuales han empleado técnicas de captura inmunomagnética, espectrometría de masas y virometría de flujo. Las proteínas celulares más relevantes incorporadas en el VIH se muestran en la Tabla 1-2.

El HLA-II fue una de las primeras clases de proteínas identificadas y los análisis bioquímicos revelaron que algunos de sus isotipos (p. ej. HLA-DR) están presentes en una proporción 4:1 con respecto a Env en viriones de una línea celular T CD4+. Se ha propuesto que la presencia del HLA-II en el virión contribuye a la anergia y apoptosis de las células T imitando la señalización normal de los receptores HLA-II/célula T. También se ha asociado con una mayor infectividad en células T, monocitos y PBMC (células mononucleares de sangre periférica), debido a que su interacción con el receptor CD4 celular, aunque más débil que la de la espícula gp120, permite una mejor fijación del virus a la célula diana previa a la infección. Además, se han identificado algunas proteínas pertenecientes al HLA-I, como el HLA-C. Su presencia en los viriones se ha asociado a una mayor infectividad y una mayor resistencia a la neutralización por anticuerpos.

La molécula de adhesión intercelular ICAM-1 y su ligando LFA-1 también son proteínas celulares encontradas en la superficie de algunos viriones de VIH. La interacción entre estas dos moléculas se relaciona principalmente con una mayor capacidad de infección de células T CD4+ y con la formación de sincitios celulares. Estos sincitios celulares corresponderían a un efecto citopático asociado a la infección por VIH que consiste en la fusión de varias células diana para formar células gigantes multinucleadas, que con su lisis liberan una cantidad elevada de viriones. Además, parece permitir la adhesión del virus a células dendríticas foliculares (FDCs) que,

aunque son resistentes a la infección, pueden actuar como transporte del virus hacia células T CD4+.

La integrina $\alpha 4\beta 7$ está asociada a la adhesión del virus a nivel gastrointestinal debido a su unión específica a la adhesina MADCAM-1 presente en el endotelio vascular de la mucosa intestinal. Se ha observado que, durante la fase aguda de la infección por VIH, muchos viriones presentan esta proteína en su envuelta debido a la intensa multiplicación viral en células T CD4+ intestinales con la integrina en su superficie.

Otras proteínas celulares implicadas en la supervivencia del virus en el huésped son las proteínas con actividad antiviral, como el APOBEC3G el APOBEC3F y la teterina. Las proteínas APOBEC3G y APOBEC3F actúan sobre el genoma viral como agentes mutadores. El VIH-1 ha evolucionado generando la proteína viral Vif cuya función es bloquear este mecanismo reduciendo la cantidad de dichas proteínas incorporada en el virión. La teterina presenta una doble función. Por un lado, actúa como anclaje entre la membrana de las partículas virales en formación y la membrana de la célula infectada impidiendo la liberación de los viriones. Por el otro, al insertarse en la membrana celular expone residuos de tirosina, activando una cascada de señalización que termina con la activación del factor NF- κ B y la producción de citoquinas proinflamatorias. La proteína Vpu es la encargada de inhibir la actividad antiviral de la teterina uniéndose a ésta y provocando su endocitosis y su degradación por el proteosoma.

El virión incorpora también varias enzimas celulares, como la ciclofilina A (CypA). Esta proteína tiene la función post-infección de catalizar el despliegue de la cápsida permitiendo que ocurra la transcripción inversa. Sin embargo, se ha demostrado que es la CypA de la célula diana, y no la incorporada en el virión, la que proporciona la función requerida.

La proteína Trim5 α es el producto del gen Lv-1 (lentivirus susceptibility) y es responsable de la acción inhibitoria de la transcripción inversa en ciertos primates. La actividad antiviral de la proteína TRIM5 α fue descrita por primera vez en el año 2004 al descubrir que la proteína homóloga de monos Rhesus (rhTRIM5 α) podía proteger a líneas celulares humanas de la infección por el VIH-1. La proteína TRIM5 α citosólica interacciona con la cápsida de las partículas virales provocando un desensamblaje prematuro de la misma. De este modo se bloquea la replicación del virus en un paso anterior a la retrotranscripción.

VARIABILIDAD

Desde el comienzo de la epidemia de sida existían indicios acerca de la alta variabilidad genética de los virus de la inmunodeficiencia humana. Sólo dos años después del primer aislamiento del VIH en 1985 ya se había identificado un segundo tipo de VIH circulando en las poblaciones humanas. Así mismo, se sumaban estudios que desde 1984 ya daban a conocer diferencias en el patrón de restricción enzimática de secuencias de VIH-1 aisladas de pacientes con SIDA o «en riesgo de padecerlo». Muy pronto llegaron los primeros análisis de secuencia del VIH-1 cuyos resultados confirmaban la alta variabilidad de este virus y con estos, también lle-

garon los primeros ensayos de inmunización en animales empleando como antígeno la glicoproteína de superficie gp120. En estos experimentos de inmunización, se vio por primera vez que la diversidad del virus era tan alta que los anticuerpos generados de esta manera siempre serían capaces de unirse, y en el mejor de los casos neutralizar, únicamente al aislado que les dio origen o a aquellos cuya secuencia fuese muy similar, pero que resultaban poco útiles frente a virus heterólogos y, por lo tanto, no conferían protección.

Desde los primeros estudios de variabilidad del VIH-1 quedó claro que la aparición de mutantes resistentes respondía a la presión ejercida por el sistema inmune. Con la llegada de fármacos antivirales y sus primeras pruebas en humanos en 1986, el virus mostró nuevamente su gran capacidad de adaptación. Tan sólo dos años después de iniciarse el uso generalizado de antivirales en el tratamiento frente al sida ya aparecieron publicaciones describiendo mutaciones de resistencia a dichos antivirales.

Al comprobarse que, mediante las técnicas de inmunización clásica, no se conseguía una vacuna, y al observar la continua aparición de mutaciones de resistencia a fármacos antivirales, se hizo evidente que había que definir las características que hacían tan difícil de combatir a este virus. Una de las más importantes es su alta variabilidad que conduce a una extraordinaria diversidad genética. Las características que en conjunto son responsables del fenómeno variabilidad/diversidad del VIH son: los altos tamaños poblacionales, un rápido ciclo de replicación,

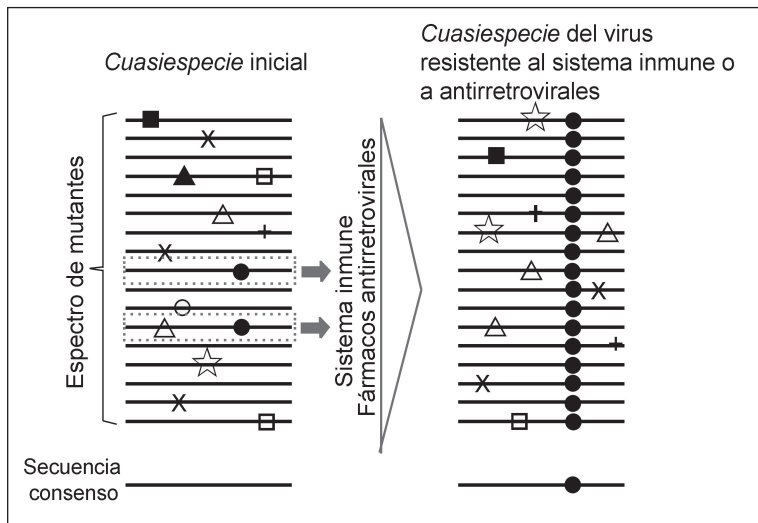


Fig. 1-5. Representación esquemática de la estructura en *cuasi-especie* y adaptabilidad de dicha distribución de mutantes frente a la presión ejercida por el sistema inmune o por la actividad de fármacos antirretrovirales

una alta frecuencia de mutación, la recombinación y la hipermutación mediada por factores virales y celulares.

En el VIH-1, la producción total estimada promedio es de aproximadamente 1×10^{10} viriones por día, la duración mínima del ciclo de replicación in vivo es, en promedio, de 1,2 días, y el promedio de tiempo de generación (tiempo transcurrido desde que un virus es liberado hasta que este infecta otra célula y causa la liberación de una nueva generación de partículas virales) es de 2,6 días.

Frecuencia de mutación

La enzima encargada de replicar el ARN genómico (ARNg) del virus es la transcriptasa inversa (TI). A diferencia de otras TIs, la TI del VIH no tiene dominio exonucleasa y, por lo tanto, carece de la función de corrección de errores, es decir que las alineaciones de nucleótidos erróneas son pasadas por alto durante el curso de la replicación. Como consecuencia, la TI del VIH tiene una alta frecuencia de incorporación de mutaciones siendo su fidelidad de polimerización de aproximadamente un error por cada 2.000-5.000 nucleótidos polimerizados. Existen evidencias que apuntan a que los errores de replicación ocurren durante los dos ciclos de síntesis de ADN, es decir, que los errores ocurren tanto cuando se emplea como molde al ARN como cuando usa la cadena de ADN recién sintetizada, por lo tanto, la tasa de error se traduce a entre 5 y 10 mutaciones por cada ciclo. Las mutaciones más comunes son las sustituciones y las de cambio del marco de lectura. Se ha descrito que la mayoría de las sustituciones son cambios de guanosina por adenosina (G→A) y citosina por timidina (C→T). Para el caso de mutaciones de cambio de marco de lectura se ha determinado que esto ocurre principalmente por la pérdida de una base en series de T's y A's.

Recombinación

La recombinación en el VIH-1 resulta de los cambios de molde que la TI lleva a cabo durante la síntesis de ADN. Se han descrito dos propiedades de los retrovirus que son fundamentales para su alta frecuencia de recombinación. La primera es que son organismos pseudodiploides, es decir, que contienen dos copias de ARN genómico de cadena sencilla y polaridad positiva en cada virión. Se ha demostrado que los dos ARNg forman un dímero mediante interacciones no covalentes cercanas al extremo 5' de los genomas. Hallazgos experimentales apuntan a que el núcleo de esta dimerización se encuentra en regiones que forman lazos palindrómicos que serían responsables del apareamiento de bases. Estas secuencias son llamadas sitios de iniciación de la dimerización (DIS). Tras la entrada a la célula, la proximidad de los dos ARNg facilita los saltos de la TI durante el proceso de retrotranscripción, que en VIH-1 son particularmente más frecuentes comparado con otros virus. La segunda propiedad de los retrovirus, que es crítica para su alta frecuencia de recombinación, es su propia maquinaria de replicación. Se cree que los retrovirus son propensos a la recombinación porque la TI está diseñada para hacer las translocaciones o saltos de molde necesarios para la síntesis del provirus. A diferencia de lo

que ocurre con los saltos de hebra que se producen durante la retrotranscripción, los saltos recombinogénicos pueden ocurrir en cualquier posición del genoma retroviral y su frecuencia es de una media de uno aproximadamente cada 2 kb pudiendo ser incluso más alta en determinadas condiciones fisiológicas. Para que se genere un genoma recombinante es necesario que la infección se produzca con un virus que contenga genomas procedentes de dos virus distintos generados durante una coinfección previa. Como resultado de una coinfección, la progenie será una mezcla de viriones que albergan genomas compuestos tanto de homodímeros como de heterodímeros de ARNg. La recombinación de ambos genomas se producirá a partir de viriones que porten heterodímeros de ARNg e infecten una nueva célula. Debido a la posibilidad de empaquetamiento de genomas de virus heterólogos durante las coinfecciones se ha denominado a estos virus como pseudodiploides. En el caso del VIH-1, la formación de viriones con genomas heterólogos es más alta comparada con la de otros retrovirus. Esta diferencia puede deberse a que, en el resto de los retrovirus, como el caso del virus de la leucemia murina, la dimerización ocurre al salir del núcleo. En el caso del VIH-1, el ARNg dimeriza en el citoplasma favoreciendo una asociación aleatoria de genomas.

Hipermutación mediada por factores virales y celulares

Durante la replicación del VIH se producen un gran número de mutaciones consistentes en cambios de Gs por As. Esta hipermutación es el resultado de la actividad de las proteínas celulares que tienen capacidad de unión a ARN, pudiendo ser encapsidadas junto al ARN genómico y el resto de las proteínas de la nucleocápside durante la generación viral. APOBEC3G/F dirigen una deaminación intensiva de citidinas convirtiéndolas en uridinas. Este cambio quedará registrado como cambios de guanosina por adenosina en la cadena positiva del ADNc. Además de esta función, APOBEC3G/F también pueden inhibir la síntesis de ADN impidiendo la translocación de la TI a través del molde de ARN. Durante una infección por VIH-1, la acción de APOBEC3G/F se ve severamente limitada mediante la acción de la proteína viral Vif que induce la poliubiquitinación de las proteínas APOBEC3G/F y tiene como consecuencia su degradación proteosómica. De este modo la proteína viral Vif limita la incorporación de las proteínas APOBEC3G/F en las partículas virales. La evidencia experimental obtenida en los últimos años apunta a que el fenómeno de hipermutación se debe a las fluctuaciones en el balance Vif-APOBEC.

Variabilidad intrapaciente. Estructura en *cuasiespecie*

El VIH-1 se caracteriza, al igual que el resto de los virus ARN, por su alta variabilidad genética. Este hecho hace que la forma más adecuada de representar una población viral del VIH-1 sea como una colección de genomas relacionados pero que presentan mutaciones. Esta estructura se denomina cuasiespecie. Los estudios realizados sobre la población vírica presente en un individuo infectado han demostrado que la población sigue una distribución variable, tanto en el tiempo como en el espacio. La diversidad de secuencia de VIH por individuo puede llegar hasta un 5% aproximadamente en el gen *env* y la divergencia a partir de la cepa inicial se incremen-

Tabla 1-3. Clasificación filogenética del VIH-1

<i>Clasificación</i>	<i>Definición</i>	<i>Ejemplos</i>
Subtipos	Cepas de VIH-1 genéticamente relacionadas entre sí pero que en esencia, son filogenéticamente equidistantes. Generan una filogenia tipo estrella al realizarse el árbol filogenético.	Actualmente se conocen los subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, y K. El subtipo C es altamente prevalente, siendo el causante de aproximadamente el 50% del total de infecciones en el mundo. Los subtipos A y B son también bastante prevalentes pero en menor medida que el subtipo C. El resto tienen una prevalencia baja y están limitados a ciertas distribuciones geográficas.
Sub-subtipos	Distintos linajes dentro de un subtipo. La distancia genética entre sub-subtipos es inferior a la que existe entre subtipos	Los subtipos A y F están subdivididos en sub-subtipos de A1 a A4 y de F1 a F2, respectivamente. Circulan principalmente en el centro y oeste de África
Formas recombinantes circulantes	Formas recombinantes intersubtipo que están esparcidas en una población. Las nuevas formas quedan definidas cuando se aíslan de tres personas sin vínculos epidemiológicos directos	Actualmente hay 98 formas descritas; las CRF01_AE y CRF02_AG se encuentran principalmente en el sureste asiático y el oeste de África, respectivamente. Las restantes tienen distribuciones geográficas más limitadas
Formas recombinantes únicas	Formas recombinantes intersubtipo aisladas de un solo individuo	Cientos de formas han sido descritas basadas en secuencias de genomas parciales o completos; su potencial para desencadenar una epidemia es desconocida

ta en aproximadamente un 1% por año. La dinámica de las *cuasiespecies* se caracteriza por procesos continuos de generación de mutantes, competición y selección, resultando en el dominio de aquellos genomas más adaptados como se muestra en la Figura 1-5. La estructura de *cuasiespecie* permite al VIH reaccionar rápidamente ante presiones selectivas ejercidas tanto por el sistema inmune del individuo como por la administración de fármacos antivirales. El grado de heterogeneidad de la población viral en un individuo infectado varía a lo largo de la enfermedad. Durante la primoinfección, la diversidad genética en el gen *env* es muy baja indicando que son muy pocas las variantes transmitidas, mientras que en periodo de asintomático se produce una continua diversificación de las poblaciones víricas. Por último, en la fase sintomática se produce una homogenización de la población vírica probablemente debida a la replicación masiva de una variante con mayor eficacia biológica y al colapso del sistema inmune.

Variabilidad interpaciente**Clasificación del VIH en tipos, grupos, subtipos y formas recombinantes**

Como ya se ha mencionado antes, existen dos tipos de VIH: VIH-1 y VIH-2. Estos virus comparten entre 40 y 50% de homología genética, una importante reactividad cruzada para los productos genéticos estructurales, tropismo celular y similar organización genética. Ambos tipos son transmitidos mediante contacto sexual, a través de la sangre y de madre a hijo. La infección por estos virus causa sida clínicamente indistinguible uno del otro, sin embargo, el VIH-2 se transmite con mayor dificultad y es generalmente menos patogénico que el VIH-1. El período entre la infección inicial y el desarrollo de la enfermedad es más largo en el caso del VIH-2. Entre el 5 y 15% de los infectados por VIH-1 encajan en la definición de «no progresor a largo plazo», mientras que en el caso del VIH-2 el porcentaje sería de entre el 86 y 95% de los infectados por dicho virus. El VIH-1 es el principal responsable de las infecciones a nivel mundial y se clasifica en cuatro grupos filogenéticos: M (*main*), O (*outlier*), N (*nonmajor/nonoutlier*) y el recientemente identificado grupo P. Estos cuatro grupos probablemente reflejan cuatro eventos independientes de transmisión a los seres humanos a partir del chimpancé. El grupo M es el responsable de más del 90% de las infecciones por VIH-1 a nivel global. Este grupo ha sido dividido en subtipos, denominados con letras y sub-subtipos denominados con números. Actualmente se reconocen los subtipos A, B, C, D, F, G, H, J y K. El subtipo con una mayor prevalencia a nivel global es el subtipo C siendo el responsable de aproximadamente el 50% del total de infecciones. Circula como subtipo mayoritario en el sur y sudeste de África y en la India. El subtipo A circula fundamentalmente en Rusia y antiguas repúblicas soviéticas, mientras que el subtipo B circula mayoritariamente en Europa, América del Norte y Oceanía. Concretamente, en España el subtipo predominante es el B (92% de los casos), seguido de los subtipos F1 (2%), AG (2%), A1 (1%), C (1%) y G (1%). Por otro lado, el grupo O parece estar restringido al oeste y centro de África, el grupo N, descubierto en 1998 en Camerún es extremadamente raro y el grupo P ha sido aislado de solo dos individuos también en Camerún en 2009 y 2010. Con respecto a diferencias en patogenicidad, diversos estudios han encontrado diferencias en la progresión de la enfermedad dependiendo del subtipo de la cepa que infecta.

Los distintos subtipos del VIH-1 están filogenéticamente vinculados entre sí en cuanto a su distancia genética y en muchos casos, los subtipos también se encuentran vinculados geográfica y epidemiológicamente. La variación genética dentro de un subtipo puede ser de hasta el 20%, mientras que la variación entre subtipos es usualmente del 25 al 35%.

Ocasionalmente, dos virus de diferentes subtipos pueden co-infectar a un individuo y mezclar sus materiales genéticos para crear un virus recombinante. Muchas de estas nuevas cepas no sobreviven durante mucho tiempo, pero a aquellas que logran transmitirse a un nuevo individuo, y son identificadas en tres o más personas que no tienen relación epidemiológica entre sí, se las denomina «formas recombinantes circulantes» (CRFs). Hasta la fecha se han descrito 132 formas circulantes recombinantes (<https://www.hiv.lanl.gov>). Si existe una relación epidemiológica, estas se denominan «formas recombinantes únicas» (URFs) (Tabla 1-3).

Los avances en la secuenciación de genomas completos de VIH han permitido la identificación de un gran número de CRFs. Gracias al mejor conocimiento de las secuencias nucleotídicas, se ha determinado que los subtipos inicialmente clasificados en la década de los 90 como I y E, eran precisamente CRFs. La CRF llamada A/E es el resultado de una hibridación entre el subtipo A y el subtipo E, del que no se ha encontrado la forma pura. Por otra parte, un virus aislado en Chipre que había sido clasificado originalmente como subtipo I, tuvo que ser reclasificado como CRF_A/G/I. Actualmente se piensa que este virus representa una CRF más compleja involucrando una recombinación de los subtipos A, G, H, K y otras regiones no asociadas a un subtipo en particular. A partir de entonces, se ha propuesto que las regiones de recombinantes para los cuales no exista una cepa paterna sea llamada «U».

Con respecto al otro tipo conocido de VIH, el VIH-2, las infecciones se localizan fundamentalmente en el oeste de África. Este virus está dividido en ocho subtipos (actualmente denominados grupos del A al H) pero solo los grupos A y B son prevalentes y han establecido eventos de transmisión efectivos de humano a humano. El VIH-2 representa menos del 1% de las infecciones por VIH a nivel mundial por lo que hablar de infección por VIH es casi sinónimo de infección por VIH-1.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Barin, F. (2022). HIV / AIDS as a model for emerging infectious disease: Origin, dating and circumstances of an emblematic epidemiological success. *Presse Med* 51. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104128>
2. Burnie, J; Guzzo, C. (2019). The Incorporation of Host Proteins into the External HIV-1 Envelope. *Viruses*, 11, 85. <https://doi.org/10.3390/v11010085>.
3. Song et al. (2018). Tracking HIV-1 recombination to resolve its contribution to HIV-1 evolution in natural infection. *Nature Commun.* 9:1928. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04217-54>.
4. Sadeghpour, S et al. (2021), Human APOBEC3 Variations and Viral Infection. *Viruses*. 13, 1366. <https://doi.org/10.3390/v13071366>
5. Bennett, A. L; Henderson, R. (2021). HIV-1 Envelope Conformation, Allostery, and Dynamics. *Viruses*, 13(5), 852. <https://doi.org/10.3390/v13050852>

Capítulo 2

Inmunopatología del sida

Avances en vacunas

José Alcamí, Mercedes Bermejo, María Teresa Coiras,
Javier García-Pérez, Nuria González.
Beatriz Mothe, Felipe García, Christian Brander

Ciclo biológico del VIH. Interacción virus-célula
Ciclo de infección del VIH *in vivo*
Mecanismos de linfocitopenia CD4
Respuesta inmunitaria frente a la infección por el
VIH

Mecanismos de escape viral
Situación actual en el desarrollo de vacunas
Conclusión: del laboratorio al tratamiento

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista evolutivo podemos considerar el VIH como un lentivirus que se ha adaptado a infectar linfocitos CD4 en los que se replica con una cinética muy agresiva. Estas características provocan una profunda inmunosupresión en el hospedador debido tanto a la destrucción linfocitaria como a distintos mecanismos de interferencia con la función del sistema inmune. Además de la destrucción del sistema inmunitario la infección por el VIH origina una serie de manifestaciones neurológicas, inflamatorias y tumorales. La fisiopatología del sida es, por tanto, un proceso extraordinariamente complejo en que se encuentran implicados mecanismos patogénicos muy diferentes.

Para analizar la inmunopatología del sida es necesario situar la relación entre el virus y el hospedador en un doble contexto (Fig. 2-1). Por una parte se ha de considerar la interacción entre un virus y una célula; en este «microcosmos» es importante analizar y comprender los mecanismos de adaptación del virus a su célula diana, los mecanismos celulares de protección frente a la infección y cómo el VIH es capaz de sobrepasarlos. Existe un segundo nivel de complejidad en el que se enfrentan poblaciones virales formadas por miles de millones de partículas y un sistema inmunitario dotado de numerosos mecanismos de defensa y amplios repertorios de respuesta antimicrobiana. En este «macrocosmos», el VIH debe ser capaz de adaptarse mediante mecanismos de escape que le permitan eludir la respuesta inmunológica.

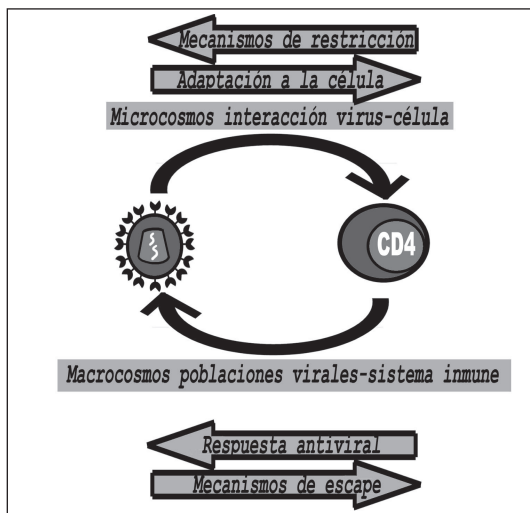


Fig. 2-1. Niveles de interacción VIH-hospedador

CICLO BIOLÓGICO DEL VIH

EL VIAJE DEL VIRUS EN EL INTERIOR DE LA CÉLULA

El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas bien diferenciadas (Fig. 2-2): la fase temprana, que culmina con la integración del ADN viral en el genoma de la célula, y la fase tardía, que incluye la transcripción del genoma viral, la síntesis y procesamiento de sus proteínas, su ensamblaje y la generación de una progenie infecciosa. En este apartado se destacan aquellos aspectos importantes para comprender la inmunopatología de la infección por el VIH. Es importante señalar que el genoma de los retrovirus es extremadamente compacto, por lo que requiere la cooperación y el reclutamiento de la maquinaria de la célula para realizar su ciclo biológico. No sólo la entrada es mediada por receptores de la propia célula sino que cada uno de los pasos de la replicación del virus requiere el concurso de proteínas celulares. Algunos de estos factores ya eran conocidos, pero recientemente se han descrito nuevas proteínas celulares que están implicadas en las distintas etapas del ciclo biológico del VIH.

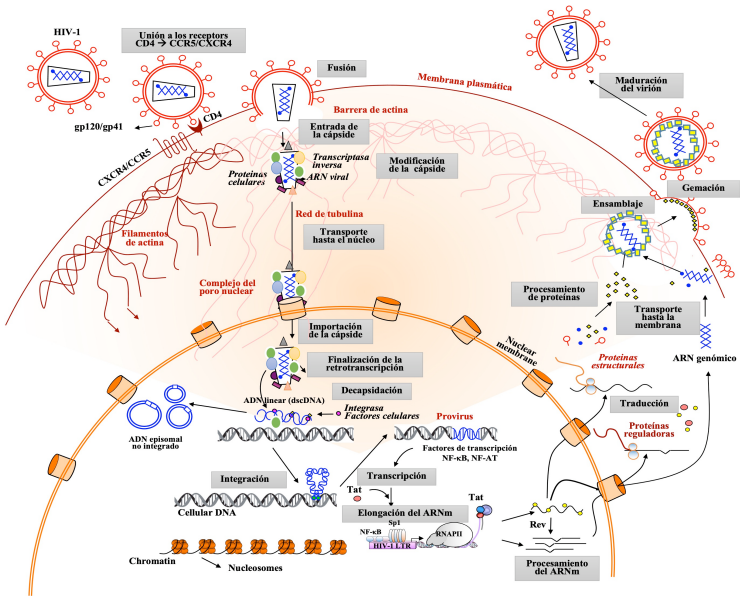


Fig. 2-2. Ciclo biológico del VIH

Entrada del VIH en la célula

Moléculas de adhesión: aminoglicanos, DC-SIGN y gangliósidos

La entrada del VIH en la célula es un proceso secuencial que se produce mediante la interacción con distintas moléculas situadas en la membrana celular. Estructuras como los glicosaminoglicanos constituyen complejos a los que se adhieren con baja afinidad numerosos virus envueltos, entre los que se encuentra el VIH. Éste no representa un proceso específico similar al que realiza un receptor pero contribuye a «atrapar» en la membrana plasmática a los viriones.

Otras moléculas son más específicas y tienen mayor importancia patogénica. Concretamente se ha descrito la existencia, en la superficie de células dendríticas, de una serie de lectinas de tipo C denominadas DC-SIGN y L-SIGN. Estas moléculas tienen como función unir integrinas como ICAM-3 en la membrana de los linfocitos y contribuyen a la formación de la sinapsis inmune. Además, estas proteínas unen de forma inespecífica distintos virus envueltos entre los que se encuentra el VIH. También gangliósidos como SIGLEC-1, que se encuentran en la superficie de las células dendríticas, pueden capturar partículas virales. Las células dendríticas son especialmente ricas en esas lectinas y gangliósidos por lo que «atrapan» las partículas virales

y se encuentran recubiertas de las mismas. La unión del VIH a lectinas y gangliósidos facilita e incrementa enormemente la infección de los linfocitos circundantes mediante dos mecanismos: partículas víricas unidas a estas moléculas pueden ser endocitadas y exportadas de nuevo a la superficie (trans-infección) o infectan directamente (cis-infección) a los linfocitos CD4 que entran en contacto con las células dendríticas en esta «sinapsis inmunológica». Este fenómeno reviste una enorme importancia para explicar la propagación del VIH en los órganos linfoides que son el órgano donde se establecen los reservorios y se produce la infección de linfocitos CD4 (Fig. 2-3).

Receptores virales: CD4 y receptores de quimiocinas

La infección de los linfocitos CD4 se produce mediante la interacción con dos tipos de receptores. Por una parte, existe un receptor específico y común a todos los subtipos del VIH, la molécula de CD4. Esta proteína está presente en la superficie de los linfocitos T colaboradores y en células de estirpe mononuclear-fagocítica, lo que determina el tropismo viral por estos tipos celulares. El segundo receptor utilizado corresponde a receptores de quimiocinas. A pesar de que *in vitro* se ha descrito que muchos receptores de quimiocinas son capaces de actuar como correceptores del VIH *in vivo* existen únicamente dos receptores mayores, que son las moléculas CCR5 y CXCR4. El primero une hasta trece quimiocinas diferentes entre las que destacan RANTES (CCL5) y MIP-1/MIP-1 β (CCL4) y es el principal receptor de las cepas R5. El receptor

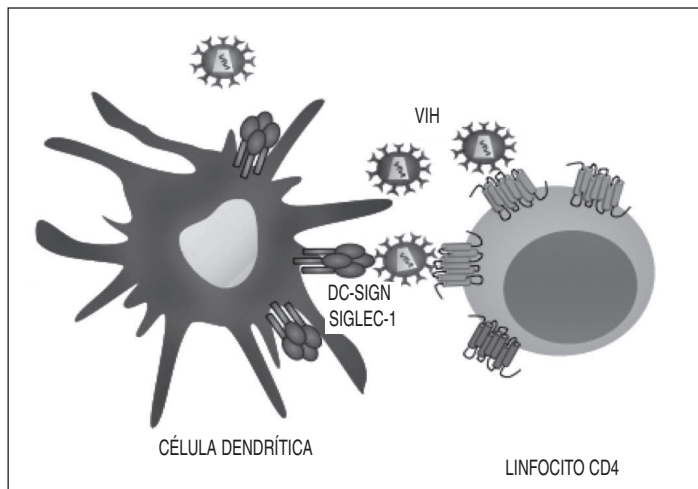


Fig. 2-3. Sinapsis inmune. Interacción entre células dendríticas y linfocitos

CXCR4 tiene como ligando natural la quimiocina CXCL12 y es el principal receptor de las cepas X4. Además de los virus con un tropismo estricto por CCR5 o CXCR4 se han descrito variantes virales capaces de entrar en la célula a través de ambos correceptores (cepas de tropismo dual), denominadas R5X4 (Fig. 2-4).

Papel de los correceptores y resistencia a la infección por VIH

Las quimiocinas que se unen a CCR5 y CXCR4, especialmente CCL4, CCL5 y CXCL12, son capaces de inhibir la infección por el VIH debido a un fenómeno de competición en la unión con sus correceptores y por la internalización de los receptores de quimiocinas tras la interacción con su ligando. Con toda probabilidad, estos fenómenos constituyen un potente mecanismo antiviral *in vivo*.

Por otra parte, la caracterización de los correceptores del VIH y sus ligandos naturales ha permitido definir una serie de variantes genéticas que se asocian con resistencia a la infección o con una progresión lenta de la enfermedad. La más importante es la delección de la secuencia genética que codifica para los primeros 32 aminoácidos en CCR5 (variante delta32) que origina un receptor defectivo. El rasgo heterocigoto para este receptor enlentece la progresión de la infección mientras que la homocigosis para esta variante defectiva genera un estado prácticamente absoluto de resistencia a la infección.

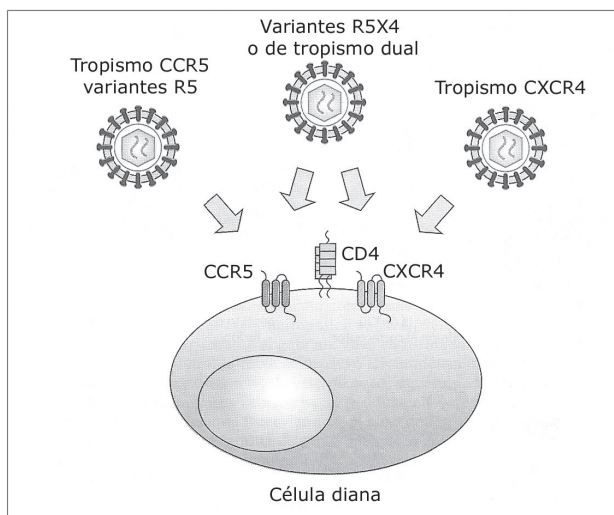


Fig. 2-4. Clasificación de las cepas del VIH según su tropismo

Mecanismo de entrada del VIH en la célula

La unión de la gp120 a la molécula de CD4, provoca una serie de cambios conformacionales inducidos por la interacción de la proteína viral con sus receptores (Fig. 2-5). Los dominios expuestos de la proteína viral se unen a los dominios D1 y D2 de CD4 con alta afinidad. Esta interacción origina un cambio conformacional en la molécula que expone el dominio V3 y regiones adyacentes que interactuarán con los correceptores de quimiocinas. Esta segunda interacción entre la gp120 y el correceptor induce nuevos cambios en la estructura espacial de la gp41 que despliega los dominios heptaméricos y permite la exposición de la región N-terminal de la gp41. Esta región contiene el denominado «péptido de fusión», un dominio altamente hidrofóbico que se ancla en la membrana plasmática y genera una estructura lineal denominada «estado de transición» en la que las membranas viral y celular se encuentran unidas por la proteína gp41. Esta estructura experimenta un nuevo cambio conformacional por el que los dominios heptaméricos de la gp41 se unen de nuevo. Este proceso de cierre o plegamiento aproxima la membrana plasmática y la envoltura viral que se fusionan permitiendo así la entrada del núcleo o core viral en el citosol celular.

Fases tempranas del ciclo del VIH. Desde la entrada hasta la integración

Una vez que se realiza el proceso de fusión entre las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápside viral en el citosol. Hasta hace pocos años pensábamos que la decapsidación se producía en el citosol, poco después de la entrada en la célula o en la cercanía del poro nuclear. Sin embargo, trabajos recientes demuestran que la cápside no sólo alcanza la membrana nuclear, sino que es importada en el núcleo de forma intacta. A lo largo de este proceso la cápside cumple distintas funciones: es el vehículo que transporta el genoma del virus al núcleo, permite el escape a la detección del virus por los mecanismos intracelulares de control inmune, en esta estructura se produce la transcripción inversa y finalmente la cápside dirige el genoma retrotranscrito a sitios de integración eficiente donde se disgrega liberando el ADN del VIH.

Transporte del genoma del VIH

Es importante recordar que la célula alberga en su interior una serie de estructuras que se organizan en distintos compartimentos como el aparato secretor (retículo endoplásmico, Golgi y exosomas), sistema endocítico y citosol celular que representan rutas independientes del tráfico intracelular de moléculas. Para alcanzar y ser vehiculizada por las distintas «autopistas moleculares» de la célula, las moléculas disponen de motivos que les dirigen a los distintos compartimentos celulares. Por otra parte, la célula mantiene su estructura y modifica su forma gracias a las proteínas del citoesqueleto (actina, tubulina y filamentos intermedios) que forman un entramado reticular que condiciona y dirige el transporte de moléculas.

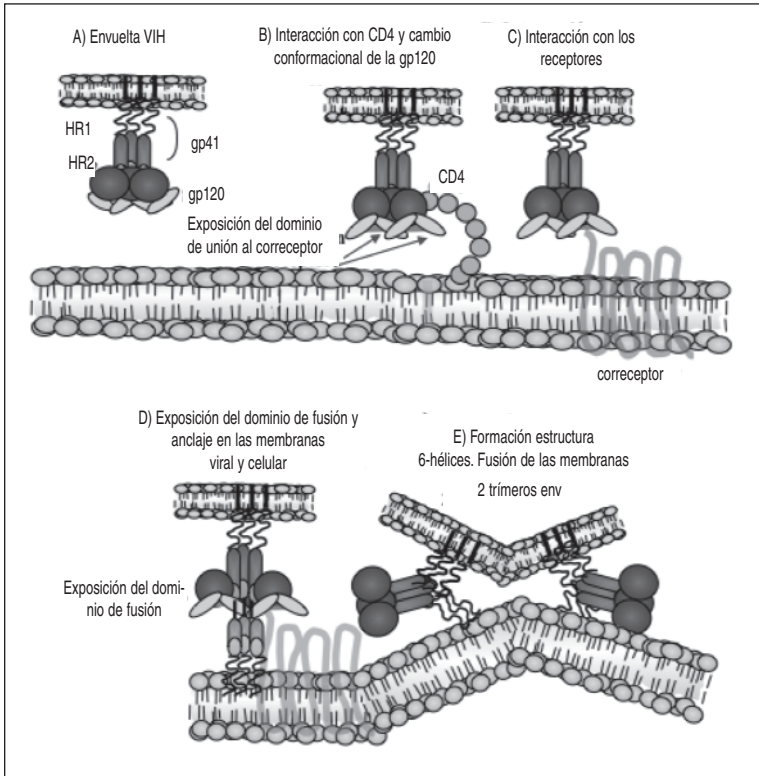


Fig. 2-5. Fases de entrada del VIH en la célula. Papel de los coreceptores.

En el caso del VIH, el transporte de la cápside debe alcanzar tres etapas:

- ☐ Atravesar la actina cortical situada bajo la membrana plasmática que representa una barrera para la cápside. Se ha descrito que la interacción con los co-receptores activa la proteína Cofilina que disgrega la actina cortical y permite el paso de la cápside.
- ☐ Alcanzar el poro nuclear. La cápside se acopla a la dineína, uno de los motores moleculares que utilizan las vesículas endocíticas para acoplarse a la tubulina y desplazarse en el interior de la célula. Una vez que la cápside se acopla a la tubulina alcanza rápidamente el poro nuclear donde debe atravesar una capa de actina perinuclear.

- Penetrar en el núcleo. Para conseguirlo la cápside se recubre de proteínas pertenecientes a la familia de las importinas y factores de procesamiento del ARN como la Transportina 3 y CPSF6 que permiten a las proteínas celulares atravesar el poro nuclear y alcanzar el núcleo.

Escape de los mecanismos de inmunidad intracelular

La célula dispone de una serie de mecanismos que permiten detectar los denominados PAMPs o patrones moleculares asociados a patógenos mediante una serie de «sensores» que a su vez activarán rutas del interferón clase I para destruir los patógenos intracelulares. Así, algunos *Toll-like receptors* reconocen ARN o ADN viral en el compartimento endocítico, RIG-I y MDA-5 reconocen el ARN viral en el citosol y STING es activado por ADN citosólico. A lo largo de su viaje intracelular el VIH debe escapar de este reconocimiento y lo hace recubriendo la cápside (que no es una estructura completamente hermética) de factores celulares como los mencionados que además de permitir la entrada en el núcleo «camuflan» la cápside y el ARN y ADN viral retrotranscrito. Como se ha descrito gráficamente, el VIH circula en la célula «por debajo del nivel de detección del radar».

Retrotranscripción

El proceso de síntesis de ADN a partir del ARN viral es realizado por el complejo enzimático de la transcriptasa inversa. Sin embargo, en un linfocito «en reposo» la retrotranscripción no finaliza la síntesis del ADN situado en el extremo 3' del genoma proviral. Es necesario «activar» la célula infectada para que la retrotranscripción sea completa y este proceso depende de los niveles de nucleótidos intracelulares que se incrementan en el curso de los procesos de activación y proliferación celular. Si este fenómeno de activación no se produce, el ARN viral y el ADN incompletamente retrotranscrito es degradado en un breve plazo de tiempo. SAMHD1, un factor celular, regula los niveles de nucleótidos intracelulares debido a su actividad deoxynucleósido hidrolasa y además tiene actividad RNAsa. La presencia de SAMHD1 en las células dendríticas, macrófagos y linfocitos CD4 en reposo representa una barrera para la retrotranscripción del VIH-1. En linfocitos CD4 activados SAMHD1 es fosforilado y pierde su actividad permitiendo así la retrotranscripción completa del genoma del VIH-1.

La retrotranscripción se produce en el interior de la cápside y trabajos recientes muestran que este proceso culmina en el núcleo.

Integración

La terminación de la retrotranscripción origina la disgregación de la cápside viral que libera el ADN lineal retrotranscrito acoplado a la integrasa viral y proteínas celulares como CPSF-6 y LEDGF75 constituyendo el complejo de preintegración. Este complejo se integra en el genoma del hospedador, constituyendo la forma proviral del VIH. Trabajos recientes muestran que la

integración se produce de manera preferente en determinadas zonas del ADN celular que son altamente accesibles a la maquinaria transcripcional. La integración en estas zonas «calientes» identificadas como super enhancers permiten la transcripción del genoma del VIH durante la activación linfocitaria. Si el genoma se integra en zonas poco accesibles a la maquinaria transcripcional, los denominados desiertos génicos, el VIH no podrá expresarse.

El ADN no integrado se encuentra en distintas formas moleculares: lineares y episomales circulares que pueden anillarse en torno a uno o dos LTR. Esta fracción de ADN no integrado representa el 90 % del ADN viral existente en linfocitos circulantes y en su forma lineal constituye un reservorio susceptible de integración si la célula es adecuadamente activada. Debido a su corta semivida, la persistencia de ADN no integrado constituye un marcador de replicación viral en pacientes en tratamiento antirretroviral, aunque éstos no presenten carga viral plasmática detectable.

Etapas tardías. Reactivación y replicación viral

Iniciación de la transcripción

A partir del estado de integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. Los linfocitos CD4 albergan mayoritariamente el genoma viral en forma latente. A partir del estado de provirus integrado, la replicación del VIH comienza mediante la trans-

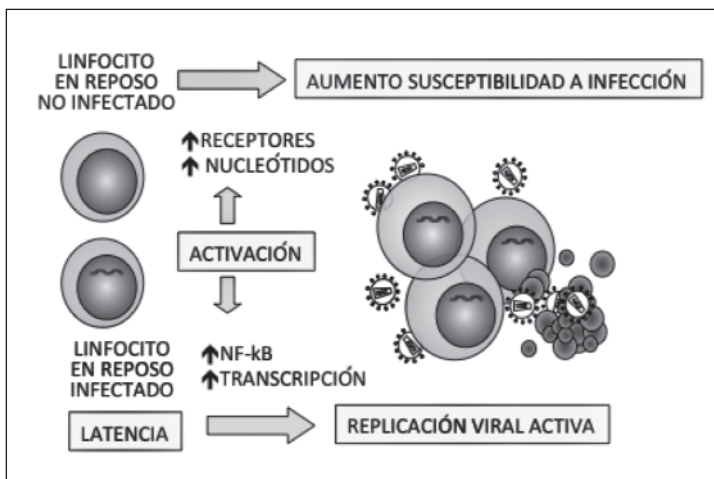


Fig. 2-6. Replicación del VIH y activación inmunológica.

cripción del genoma viral. La parte inicial de este proceso, denominada iniciación de la transcripción, depende de factores celulares y se produce en ausencia de proteínas virales. El principal factor celular que interviene en el paso de la fase de latencia viral a la de reactivación es NF- κ B, una familia de proteínas que regulan la transcripción de múltiples genes celulares que participan en los procesos de reconocimiento y activación inmunes. Este factor no existe en forma activa en los linfocitos CD4 en estado de reposo celular y es inducido únicamente en el curso de los procesos de activación inmunológica (Fig. 2-6). Esto explica que la replicación del VIH dependa absolutamente de la activación de los linfocitos infectados. La estrategia de adaptación del VIH al entorno celular de los linfocitos CD4 se basa en que la replicación viral depende de factores celulares que son inducidos solo cuando la célula es activada. De esta manera, clásicamente se ha considerado que el linfocito CD4 representa un doble nicho ecológico en el ciclo biológico del VIH: en estado de reposo celular permite la latencia viral al carecer de los factores necesarios para permitir la replicación del VIH; por el contrario, la activación celular induce en el linfocito CD4 las proteínas de la familia NF- κ B necesarias para iniciar la transcripción del genoma viral, transformándose así en una célula especialmente permisiva para la replicación del VIH.

Elongación y síntesis de ARN y proteínas

Una vez iniciada la síntesis del ARN viral por la acción de factores celulares, la proteína viral Tat se une a este ARN «naciente» y permite la elongación completa del ARN. El VIH expresa dos tipos de ARN: un ARN completo que constituirá el ARN genómico viral y ARNs mensajeros más cortos generados por procesamiento del ARN completo y que serán los mensajeros de las distintas proteínas del VIH. Según el tipo de procesamiento, diferenciamos ARNs de procesamiento simple como los que codifican para las proteínas Gag-Pol y Env, o de procesamiento múltiple que generan ARNm de pequeño tamaño que codifican las proteínas Tat, Rev y Nef. El transporte de los ARNs de gran tamaño, genómico o de procesamiento simple, requiere de la proteína viral Rev que se une a regiones denominadas RRE en el ARN viral y los transporta al citosol. En ausencia de Rev no se produce, por tanto, el transporte de ARNm ni la expresión de las proteínas estructurales del VIH.

Procesamiento de proteínas y ensamblaje de las partículas virales

Una vez sintetizadas, las proteínas virales deben ser procesadas pos-traduccionalmente antes de ensamblarse en lo que constituirán las partículas maduras. En este proceso participan proteínas celulares de la maquinaria de exportación y la proteasa viral. La infectividad viral depende de la acción de distintas proteínas del virus entre las que destacan Vif y Vpu.

El procesamiento de gp160 en gp41 y gp120 se produce por medio de proteasas celulares. Sin embargo, la proteasa viral desempeña un papel central en la producción de partículas virales al procesar los precursores proteicos gag y gag-pol en las proteínas de la nucleocápside, la

transcriptasa inversa del virus y la propia proteasa viral. La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce en el momento final del ciclo infectivo, durante el proceso de gemación de los virus a través de la membrana celular, y permite constituir una partícula viral madura. El ensamblaje de las partículas virales es un proceso complejo en el que participan numerosos factores celulares.

El producto del gen *vif* no es esencial para la replicación viral, pero su delección disminuye la infectividad entre 100 y 1.000 veces. El mecanismo de acción de *Vif* se produce mediante su interacción con la proteína celular APOBEC, perteneciente a la familia de enzimas de edición de ADN, a la que impide así la incorporación en viriones maduros. APOBEC representa un mecanismo de inmunidad antiviral innata y su acción sobre el VIH no se produce en la célula infectada sino interfiriendo en el proceso de retrotranscripción en las células que serán infectadas en el siguiente ciclo de propagación.

Una vez que se produce la gemación de los viriones, éstos son liberados al espacio extracelular. Una proteína de membrana, la tetherina actúa como un «secuestrador» de viriones en la membrana celular y disminuye la propagación del VIH. La proteína *Vpu* del VIH-1 disminuye la expresión de los niveles de tetherina en la superficie celular permitiendo así la liberación de los viriones al medio extracelular. Este es el mecanismo por el que la presencia de la proteína *Vpu* aumenta la infectividad viral respecto a una variante viral que carece de dicha proteína.

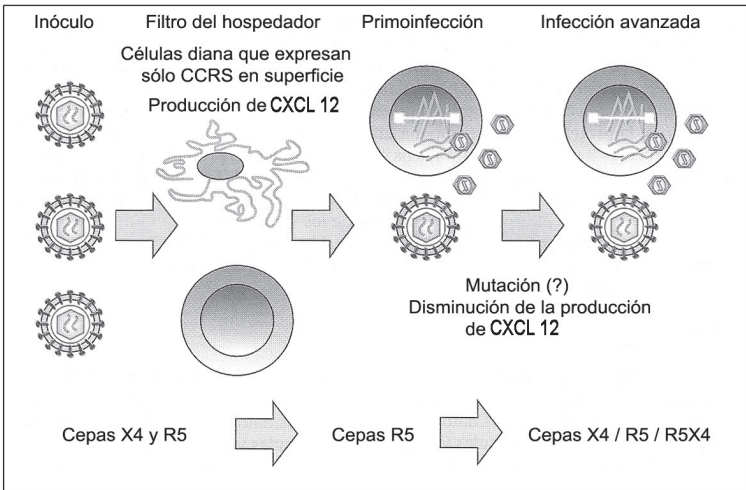


Fig. 2-7. Mecanismos de evolución del tropismo en la infección por el VIH

CICLO DE INFECCIÓN DEL VIH *IN VIVO*

La aplicación de las técnicas de biología molecular permitió demostrar que la replicación viral es detectable en todos los estadios de la enfermedad. Los modelos matemáticos generados a partir de estos datos predicen que diariamente se producen en un sujeto infectado entre 10^9 y 10^{11} partículas virales, siendo la vida media de un virión de 0,3 días y la de un linfocito infectado que replica activamente el VIH de 1,2 días. Estas cifras demuestran que el VIH presenta una cinética de replicación extremadamente agresiva, muy diferente a la de un lentivirus clásico». El ciclo viral *in vivo* puede dividirse en tres etapas: etapas tempranas de la infección, establecimiento de una infección crónica y fase acelerada.

Etapas tempranas de la infección

En la transmisión por vía sexual, las primeras células diana del virus son las células dendríticas y de Langerhans, situadas en la submucosa, y los linfocitos circundantes, que forman auténticos folículos linfoides en la lámina propia, constituyendo el sistema linfoide difuso asociado a mucosas o GALT. En este microambiente los linfocitos se encuentran activados, lo que facilita la infección y la replicación del VIH.

Se ha demostrado que las células dendríticas y de Langerhans, así como los epitelios vaginal e intestinal, producen la quimiocina CXCL12, que induce la endocitosis del receptor CXCR4. Por el contrario, tanto las células de Langerhans como los linfocitos activados presentan el receptor CCR5 en la superficie, lo que explicaría la baja transmisibilidad de las variantes X4 y la selección de cepas con tropismo R5 en los estadios iniciales de la infección (Fig. 2-7).

En los primeros días de la infección por VIH, se produce una replicación viral masiva en los linfocitos del sistema GALT. Este fenómeno origina una depleción de más del 60 % de los linfocitos CD4 del epitelio intestinal, una proporción muy superior a la observada en linfocitos de sangre periférica. Los linfocitos de fenotipo memoria que expresan CCR5 son destruidos de forma preferente. Esta depleción de linfocitos CD4 en la lámina propia persiste en la fase crónica de la infección por lo cual la destrucción del sistema GALT que se produce en la primoinfección no se recupera posteriormente. A partir de la infección inicial del sistema GALT, el VIH se disemina rápidamente a órganos linfoides donde establece una infección persistente especialmente en ganglios linfáticos con una proporción de linfocitos infectados de forma latente y otros con replicación activa.

Paradójicamente, esta replicación masiva en el sujeto infectado se produce a partir de un número muy limitado de clones virales, un único clon en el 80% de los pacientes, que logra atravesar las barreras mucosas y sobrepasar los mecanismos de respuesta inmune local. Estos virus que establecen la infección se denominan «virus fundadores» ya que fundan o establecen una nueva colonia. La selección de los virus fundadores no es estocástica sino que estas variantes tienen características que las hacen más transmisibles y la identificación de esas «huellas» genéticas y funcionales que define a los virus fundadores es objeto de una investigación muy

activa para generar estrategias preventivas y de vacunación especialmente dirigidas frente a estas variantes virales. Entre las características de los virus fundadores que mejoraría su capacidad de transmisión se ha descrito una mayor resistencia al interferón de clase I y una estructura de la envuelta que le permitiría interactuar de manera eficaz con células que expresan bajos niveles de CD4 en la mucosa intestinal.

Fase crónica de la infección

Los órganos linfoides constituyen el gran reservorio donde se producen los fenómenos de infección y propagación del VIH. En el estudio de los ganglios linfáticos se observa una enorme cantidad de viriones a nivel extracelular que se disponen esencialmente en los espacios interdigitantes de las células dendríticas foliculares, en estrecho contacto con linfocitos. Esta acumulación de viriones en membrana es debida a la interacción con la lectina DC-SIGN y gangliósidos en la superficie celular que como hemos visto potencian la propagación del VIH a linfocitos CD4 en la sinapsis inmune. Paradójicamente, las células dendríticas son poco susceptibles a la infección por el VIH-1 debido a la presencia de factores de restricción como SAMHD1 que bloquean la retrotranscripción del VIH-1 (Fig. 2-3). Simultáneamente, existiría un compartimiento linfocitario en que el virus permanecería en un estado de latencia o de replicación a bajo nivel, sin que en la actualidad se conozca con precisión la cinética de transición de estas células latentes al compartimiento de replicación activa. Algunas subpoblaciones de linfocitos CD4 como las células memoria progenitoras, memoria central, efectoras memoria y *helper* foliculares parecen especialmente susceptibles a la infección y constituyen el reservorio viral más importante, incluso bajo tratamiento antiretroviral.

Tabla 2-1. Mecanismos de linfocitopenia CD4

Alteración en la homeostasis de los linfocitos CD4

Redistribución linfocitaria

Bloqueo en la regeneración linfocitaria

Destrucción de CD4 por efecto citopático directo

Mecanismos indirectos de destrucción de CD4

Destrucción mediante mecanismos inmunitarios

Apoptosis por proteínas tóxicas del virus

gp160

Vpr

Tat

Hiperactivación y agotamiento del sistema inmune

Replicación persistente del VIH

Translocación microbiana

Reactivación de virus endógenos

Estadio de sida

A medida que la infección progresa, el sistema inmune es destruido y se produce un aumento en la replicación viral. Esta replicación acelerada permite una mayor generación de mutantes, lo que a su vez aumenta las posibilidades de evasión viral y la generación de variantes más citopáticas. La elevación de la carga viral y un rápido descenso en la cifra de linfocitos CD4 son los marcadores de la elevada replicación del virus debido al escaso control de un sistema inmune progresivamente deteriorado.

En esta fase se ha descrito la emergencia de variantes con un tropismo X4 en aproximadamente el 50 % de los pacientes. La detección de estas cepas se asocia con un rápido descenso en la cifra de linfocitos CD4 y un mal pronóstico de supervivencia. Los mecanismos por los que estas variantes X4 emergen en los estadios finales de la infección siguen siendo mal comprendidos. Es posible que la síntesis de CXCL12 en los órganos linfoides proteja los linfocitos activados de la infección por variantes que utilicen CXCR4 como correceptor, al bloquear éste y disminuir su expresión en membrana (Fig. 2-7). Otra posibilidad es que las variantes X4 adquieran una mayor afinidad por el receptor CXCR4 y una resistencia a CXCL12.

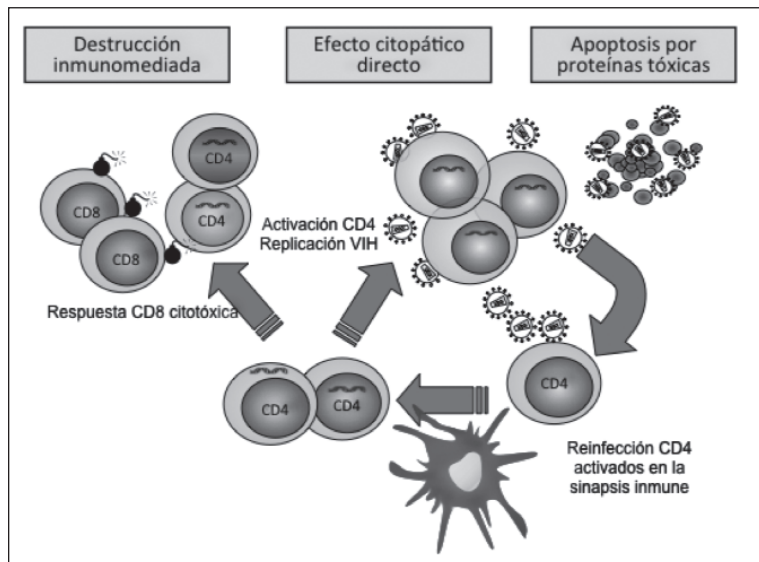


Fig. 2-8. Mecanismos de destrucción de linfocitos CD4

MECANISMOS DE LINFOCITOPENIA CD4

Destrucción de CD4 por efecto citopático

La destrucción de los linfocitos CD4 representa el evento más característico de la infección por el VIH. Dada la agresiva cinética de replicación viral, probablemente gran parte de esta destrucción es consecuencia directa de la replicación viral y del consiguiente efecto citopático en la célula infectada.

Los modelos matemáticos desarrollados a partir de las modificaciones en los niveles de carga viral y linfocitos CD4 secundariamente al tratamiento con fármacos de gran eficacia anti-retroviral estiman que alrededor de 10^6 linfocitos CD4 son destruidos diariamente por el VIH por efecto citopático directo. Además otros mecanismos de destrucción indirecta se hallan también implicados como causa del proceso de inmunosupresión (Tabla 2-1), ya que la destrucción linfocitaria por efecto citopático directo no explica todos los fenómenos de alteración en la respuesta inmune que se observan en el sida

Mecanismos indirectos de destrucción de CD4

Los mecanismos de destrucción indirecta pueden clasificarse en aquellos mediados por la propia respuesta inmunitaria del paciente y los que son debidos al efecto «tóxico» de proteínas, que alteran las vías de transducción linfocitaria y llevan a la muerte celular (Figura 2-8)

Destrucción mediante mecanismos inmunitarios

Los linfocitos CD4 infectados se transforman en dianas del sistema inmune y, al expresar péptidos virales en sus moléculas HLA de clase I, son susceptibles al reconocimiento y destrucción por linfocitos citotóxicos. En pacientes con infección reciente existe una correlación entre el descenso de CD4 y la expansión de clones CD8 antivirales, lo cual sugiere que este mecanismo puede contribuir a la destrucción de CD4.

Destrucción secundaria a la acción de proteínas tóxicas del virus. Apoptosis

La apoptosis o muerte celular programada constituye un mecanismo fisiológico mediante el cual la célula «se suicida» de forma controlada. Los mecanismos de apoptosis cumplen un papel muy importante en todos los sistemas de desarrollo: embriogénesis, proliferación y diferenciación hematopoyética, control de la proliferación tumoral y regulación de la activación inmunológica. La apoptosis es originada por la activación de una serie de enzimas denominadas «caspasas» que activan DNAsas que fragmentan el ADN siendo la caspasa 3 la ruta final de las distintas rutas apoptóticas.

Numerosos datos experimentales apoyan la hipótesis de que el VIH puede inducir apoptosis no sólo por efecto citopático directo en las células infectadas sino en células no infectadas. Se

ha demostrado que, en ganglios linfáticos de pacientes infectados existe *in vivo* una mayoría de células apoptóticas que no se encuentran infectadas y una minoría de células que replican activamente el virus y no presentan signos de apoptosis. Se ha demostrado que la infección no productiva de linfocitos CD4 y el acúmulo de ARN viral provocan mecanismos apoptóticos mediante la activación de Caspasa 1 en un proceso denominado «piroptosis».

Algunas proteínas virales tienen un alto grado de toxicidad. Se ha demostrado que la unión de gp120 a CD4 activa la vía CD95-CD95L y aumenta la susceptibilidad a la apoptosis mediada por Fas. La inducción de apoptosis se produce también por la interacción entre la envuelta y el correceptor CXCR4 y durante el proceso de fusión.

Además de la gp120, se ha descrito que la proteína reguladora Vpr ejerce un efecto proapoptótico. Vpr es una proteína accesoria para la replicación del VIH en linfocitos pero indispensable en macrófagos. La inducción de apoptosis por Vpr se produce a través de la vía endógena debido a su interacción con la proteína translocadora de adenina en la membrana interna mitocondrial.

Asimismo, la proteína Tat en su forma soluble, es una proteína proapoptótica, especialmente sobre células del sistema nervioso central. Paradójicamente, Tat tiene un papel antiapoptótico en linfocitos infectados, que facilita la replicación viral al prolongar la supervivencia de la célula infectada. Recientemente se ha demostrado que la infección no productiva de linfocitos CD4 y el acúmulo de ARN viral activan también mecanismos apoptóticos mediante la activación de Caspasa1 en un proceso denominado «piroptosis».

Hiperactivación y agotamiento del sistema inmune

Además de los mecanismos previamente descritos, existe un «agotamiento» del sistema inmune que contribuye a explicar la intensa citopenia generada en el curso de la infección. La intensa replicación viral induce un estado de sobrecarga antigénica y activación continua del sistema inmunológico que conlleva un aumento en el número de ciclos de división de linfocitos, especialmente de CD8. Además del VIH, contribuyen a esta sobrecarga antigénica, virus endógenos activados que se reactivan al progresar al inmunosupresión (CMV, herpes simple) y bacterias que se traslocan desde el intestino con mayor facilidad debido al deterioro del sistema linfoide asociado a mucosa intestinal (GALT). Este estado de «hiperactivación crónica» origina una maduración alterada de las fases de diferenciación linfocitaria, un defecto en la generación de nuevos clones memoria y un envejecimiento precoz de los linfocitos activados. Estos procesos secundarios a la hiperactivación inmunológica, probablemente, contribuyen, en gran medida, al cuadro de inmunodeficiencia acelerada observado en las fases crónicas de la infección viral.

Los mecanismos descritos participan en la disminución de linfocitos CD4, que representa el marcador esencial de la infección por VIH. Es probable que, en los estadios iniciales de la infección, cuando todavía no se ha generado una respuesta inmune, la elevada replicación del VIH origine la destrucción directa o por mecanismos de apoptosis de los linfocitos, especialmente los del sistema GALT. Una vez la respuesta inmune celular se establece, a estos mecanismos se

añadiría la destrucción inmuno mediada de los linfocitos infectados por los clones CD8 específicos y el proceso de «agotamiento inmune que sería predominante a medida que la infección progresa.

RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A LA INFECCIÓN POR EL VIH (Tabla 2-2 y Fig. 2-9)

Respuesta humoral

Inmunidad específica. La infección por el VIH induce una intensa respuesta de anticuerpos frente a prácticamente todas las proteínas reguladoras y estructurales del VIH. Se ha descrito no sólo síntesis de anticuerpos frente a la envoltura sino también frente a proteínas de la matriz, de la nucleocápsida viral y proteínas reguladoras del virus. Algunos de estos anticuerpos, especialmente los dirigidos frente a distintos dominios de la gp160, tienen capacidad neutralizante *in vitro* y en experimentos de inmunoterapia pasiva *in vivo*. Sin embargo, la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante es relativamente ineficaz, ya que muy rápidamente se observa un escape viral a estos. Por otra parte, en los modelos de inmunización desarrollados hasta el momento no se obtienen, de forma consistente, niveles elevados de anticuerpos neutralizantes, y su presencia no se asocia con protección de forma sistemática. Probablemente esto se debe a que las partes expuestas y más inmunógenas de la proteína gp160 en su forma «compacta» son regiones altamente variables que inducen la síntesis de anticuerpos frente a los que el escape viral es sencillo mediante la mutación de los epítomos reconocidos. Sin embargo, se ha descrito en los últimos años un número creciente de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro que van dirigidos frente a dominios específicos en la gp120 y la gp41. Estos dominios, entre los que se encuentran el sitio de unión a CD4, el bucle V1-V2, el dominio glicano V3 o la región MPER de la gp41, representan auténticos «talones de Aquiles» del virus y la diana preferente de los anticuerpos que deben ser inducidos mediante vacunas preventivas eficaces.

Inmunidad innata. Existen numerosos factores solubles que son activos frente a la infección por el VIH. Los virus en general, y el VIH en concreto, son sensibles a la inhibición por complemento. Los interferones también tienen actividad antiviral frente al VIH y el papel de los interferones de clase I está cobrando una importancia creciente debido a su papel en la regulación de factores de restricción. Probablemente todos estos mecanismos de inmunidad humoral inespecíficos representen una barrera frente a la infección por el VIH, pero son insuficientes para permitir un control completo de la replicación viral.

Respuesta celular

En la infección por el VIH se produce una respuesta celular antiviral en distintas poblaciones: linfocitos CD4 colaboradores, linfocitos CD8 citotóxicos y células de estirpe NK. Sin embargo, la

mayoría de los trabajos coinciden en que la respuesta CD4 y CD8 constituye probablemente el mecanismo más importante de protección frente al VIH.

Inmunidad específica. El estudio de la respuesta citotóxica in vitro (CTL) ha demostrado que en los pacientes seropositivos existe una expansión clonal de linfocitos CD8 con actividad citotóxica. Esta respuesta celular es especialmente marcada en pacientes en estadio de primoinfección y su intensidad se correlaciona con el control de la replicación viral. También se ha descrito una intensa respuesta CD4 y CD8 anti-VIH en pacientes controladores. La respuesta celular no se limita a los linfocitos CD8 sino que se ha demostrado que una respuesta CD4 específica es importante no solo para la puesta en marcha de una respuesta inmune eficaz frente al VIH sino por su propia actividad antiviral. Experimentalmente, los datos mas concluyentes sobre el papel de la respuesta celular en el control de la replicación viral proceden de trabajos en que la depleción de linfocitos CD8 en macacos infectados con VIS origina un gran aumento de la viremia y acelera la evolución a sida del animal infectado.

Inmunidad innata. Se ha descrito la existencia de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), así como una actividad citotóxica natural (NK) frente al VIH en pacientes seropositivos. Estas respuestas son mas intensas en los estadios asintomáticos de la infección y se ha postulado que el mantenimiento de estos mecanismos de inmunidad inespecífica en niveles elevados seria un factor de control de la replicación viral, especialmente en pacientes controladores post-tratamiento.

Tabla 2-2. Respuesta inmune frente a la infección VIH

Respuesta humoral

Específica

Anticuerpos frente a proteínas estructurales y reguladoras

Anticuerpos neutralizantes (gp120, gp41)

Inespecífica

Complemento

Interferones

Respuesta celular

Específica (restringida por el sistema HLA)

Respuesta citotóxica CD8 (CTL)

Respuesta helper CD4

Inespecífica

Citotoxicidad mediada por *Natural killers*

Defensinas

Quimiocinas

Citocinas

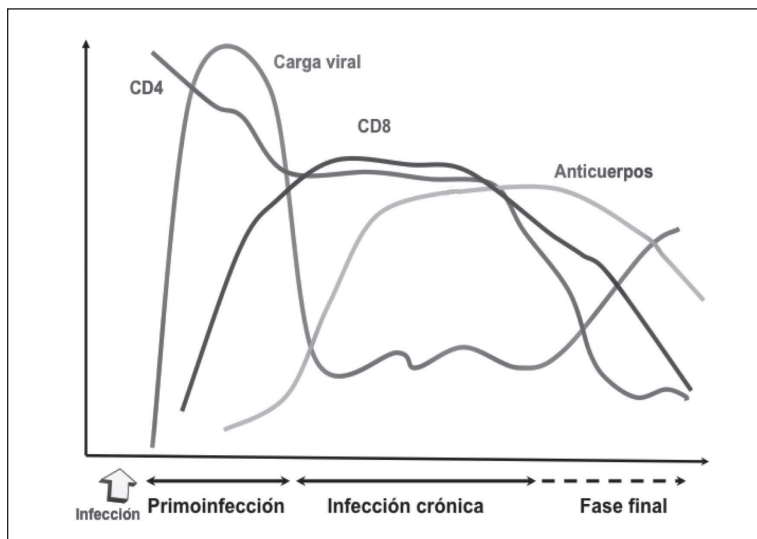


Fig. 2-9. Evolución de los parámetros virológicos e inmunológicos en la infección por el VIH

Cinética de la respuesta inmunitaria en los distintos estadios de la infección

Primoinfección. Tras el contacto con el VIH se inicia un período «ventana» de 4 a 12 semanas, que corresponde a la fase de primoinfección y durante el cual no es posible detectar la presencia de una respuesta humoral ni celular frente al VIH a pesar de existir niveles de viremia muy elevados. Tras este período «ventana», que es necesario para que se construya la respuesta inmune específica, se detectan tanto anticuerpos específicos como linfocitos CD8 con actividad citotóxica frente al VIH. Probablemente, ambos brazos de la inmunidad (humoral y celular) son importantes en el control de la replicación viral tras la primoinfección. Este control es el resultado del equilibrio entre dos factores: la virulencia de las cepas infectantes y la intensidad de la respuesta antiviral generada por el hospedador. La resultante de estos dos factores se refleja en la carga viral basal del paciente tras la primoinfección, que constituye un dato de enorme valor pronóstico en la evolución de la infección, ya que indica el equilibrio alcanzado en un sujeto determinado entre el virus y su sistema inmunitario. En cualquier caso, esta respuesta antiviral es incapaz de erradicar el virus, que ya se ha acantonado en las primeras horas de la infección en el organismo, y se limita a contener aunque sea en una proporción importante la replicación viral. Se establece así una infección crónica persistente en el sujeto infectado.

Fase crónica. En la fase crónica de la enfermedad se mantienen respuestas celulares y humorales frente al VIH durante años. Esta falta de atenuación de la respuesta refleja, por una parte, la

intensidad y cronicidad de la replicación viral que sigue estimulando persistentemente el sistema inmunitario y, por otra, la capacidad de este para controlar durante largos periodos la replicación masiva que se produce a lo largo de toda la enfermedad. Sin embargo, los mecanismos de inmutosupresión y destrucción de los linfocitos CD4 por el VIH tienen lugar de forma persistente y, a medio plazo, conllevan una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral. A esto se une la emergencia de variantes más agresivas que aumentan la destrucción inmunológica y que desplazan el equilibrio virus-hospedador a una situación de replicación viral acelerada y progresiva inmunosupresión.

Estadio avanzado. Los estadios finales de la enfermedad se caracterizan clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas, desde el punto de vista inmunológico por el descenso del número de linfocitos CD4 y, virológicamente, por la elevación de la carga viral. En esta etapa se observa un deterioro de la respuesta humoral y celular frente al VIH: disminuyen los niveles de anticuerpos frente a p24 y otras proteínas virales, decrece la tasa de anticuerpos neutralizantes, la actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8, y se observa un deterioro en la actividad ADCC y NK. Probablemente este deterioro refleja la destrucción masiva del sistema inmunitario por una replicación viral acelerada. No hay que olvidar que el sistema inmunitario se activa de forma coordinada entre sus distintos elementos y que, en la generación de la respuesta inmunitaria específica, los linfocitos CD4 ocupan un lugar central. Por tanto, es previsible que la destrucción de CD4 origine un deterioro funcional de otras subpoblaciones celulares. Esta situación de «cataclismo inmunológico» es debida probablemente a un aumento en la cinética de replicación viral a causa de la generación de mutantes de escape, incapaces de ser contenidos por el sistema. Se entra así en un círculo vicioso en el que el deterioro inmunológico progresivo y el agotamiento del sistema inmune permite una replicación viral mas agresiva.

MECANISMOS DE ESCAPE VIRAL

Cada familia de virus desarrolla una serie de mecanismos de escape para evitar su eliminación por la respuesta inmune. En el caso de los lentivirus, estos mecanismos son fundamentalmente la posibilidad de entrar rápidamente en una fase de latencia en los reservorios infectados, su alta variabilidad, el enmascaramiento de epítomos de neutralización y la producción de proteínas que neutralizan los factores de restricción. A continuación se examinan estos aspectos con mayor detalle a excepción de la variabilidad genética que se discute en el capítulo previo.

Enmascaramiento de epítomos de neutralización

La estructura de la envuelta viral en su forma nativa oculta los dominios de interacción con los correceptores virales. Por el contrario, las zonas de la proteína que se encuentran expuestas corresponden a epítomos que pueden ser modificados sin que se alteren significativamente las propiedades de unión e interacción con los receptores celulares. Este enmascaramiento se pro-

duce por un doble mecanismo: por una parte, la envuelta viral en la superficie del virión es una estructura trimérica y su propia disposición oculta dominios conservados; por otra parte, los dominios de interacción con los receptores virales únicamente son expuestos cuando se produce la unión a CD4. Este doble enmascaramiento de los epítomos de neutralización explicaría la dificultad no solo para generar anticuerpos frente a determinantes comunes de la envuelta sino la dificultad de dichos anticuerpos para acceder a sus dominios de neutralización, que sólo son expuestos en el estrecho contacto de interacción entre la membrana viral y la plasmática. El estudio de los mecanismos de acción de los anticuerpos neutralizantes y la evolución de la envuelta viral a lo largo de la infección confirma estos hallazgos estructurales: los anticuerpos neutralizantes sintetizados por el paciente no tienen un amplio espectro y, mediante mutaciones en los epítomos de reconocimiento que se encuentran en las zonas variables de la proteína, el VIH genera en pocas semanas variantes de escape a la presión inmune de los anticuerpos. A este mecanismo de variabilidad epitópica se añade la glicosilación de los residuos aminoácidos de los epítomos reconocidos por los anticuerpos neutralizantes. La glicosilación progresiva «escudos glicano», que consisten en cadenas de azúcares localizados en los epítomos reconocidos por los anticuerpos neutralizantes y que los protegen de la unión de anticuerpos. Todos estos mecanismos demuestran que la envuelta se halla dotada de una gran flexibilidad y variabilidad estructural y, por tanto, de una extraordinaria capacidad de escape. Esto hace su neutralización por anticuerpos extremadamente difícil, lo que representa uno de los mayores obstáculos para obtener una vacuna preventiva eficaz.

Rapidez en el establecimiento de la infección

Tanto en modelos animales como en pacientes primoinfectados, el establecimiento de la infección por el VIH después de su inoculación en el organismo por vía sexual es un proceso muy rápido. En unas horas se produce la infección de las células linfoides de la submucosa vaginal y rectal, y en 7 días la infección se ha propagado a ganglios linfáticos sistémicos en los que alcanza un nivel de carga viral y proviral similar al de la infección crónica. La rapidez de instauración de estos reservorios, antes de que se desencadene la respuesta inmune específica, es un obstáculo de gran importancia para el control de la replicación viral, ya que el virus se establece en los linfocitos infectados, en los que «persiste» a pesar de una respuesta inmune específica.

Latencia y reactivación

El VIH puede infectar de manera latente los linfocitos CD4 que son sus principales células diana, constituyendo un reservorio viral que le permite escapar tanto a la respuesta inmune como a la acción del tratamiento antirretroviral. Los reservorios del VIH, además de generarse de manera muy rápida, son muy estables, incluso en presencia de tratamiento antirretroviral eficaz, los niveles de ADN proviral permanecen constantes a lo largo de décadas. Esta persistencia del VIH en los reservorios representa el gran obstáculo para la curación ya que al suprimir el tratamiento antirretroviral, en la inmensa mayoría de los pacientes se produce un rebote

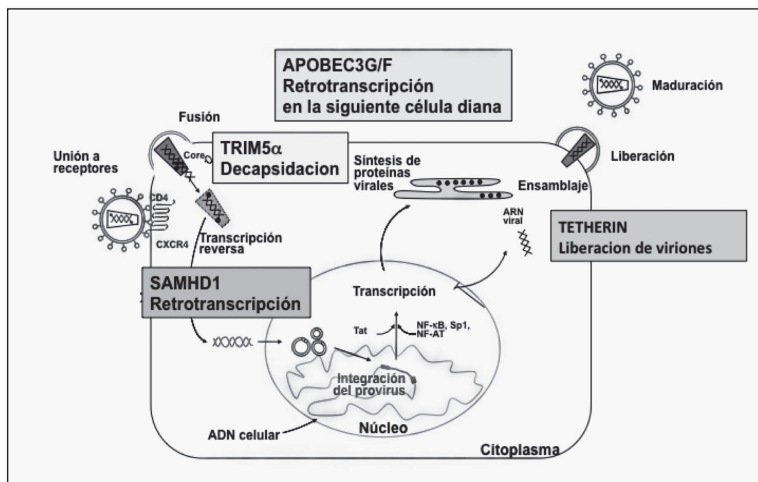


Fig. 2-10. Mecanismos de restricción a la infección por el VIH

de la viremia en pocas semanas debido a la replicación del virus latente. Es importante señalar distintos aspectos para comprender la dinámica y características funcionales de los reservorios del VIH. Estudios recientes que han caracterizado el ADN proviral en linfocitos CD4 demuestran que más del 90% corresponde a provirus defectivos que tienen deleciones o mutaciones críticas en su genoma. El 10% de los virus integrados corresponde a genomas completos y aparentemente viables en cuanto a su capacidad de replicación, pero una proporción de los mismos se encuentran localizados en zonas silentes del genoma, los denominados «desiertos génicos». Estas regiones en las que la cromatina se encuentra compactada son poco accesibles a los factores de transcripción por lo que el provirus permanecerá latente de manera indefinida aunque su genoma sea competente para la replicación. El mantenimiento de los reservorios se produce mediante distintos mecanismos entre los que se incluyen la infección de linfocitos CD4 de larga vida, la replicación a bajo nivel y la infección de nuevas dianas en compartimentos celulares como el GALT o sistema nervioso, incluso en presencia de tratamiento antirretrovira. La proliferación homeostática por citocinas o la proliferación inducida por la integración del VIH en regiones reguladoras de factores de crecimiento celular contribuyen a la formación, expansión y mantenimiento de los reservorios. Por último, es importante señalar que la reactivación del VIH a partir del estado de latencia se produce cuando un linfocito infectado es activado en el curso de la respuesta inmune. Esta reactivación es extremadamente rápida generándose una progenie viral infectiva en 12 horas y permite al VIH propagarse a otras células diana. Mediante esta estrategia de latencia- persistencia- reactivación, el VIH establece una infección crónica en los pacientes infectados. En el momento actual se desarrolla una intensa investigación para

generar nuevas estrategias terapéuticas que permitan atacar los reservorios virales. Estos tratamientos que están en fase de investigación, incluyen la reactivación de virus latentes mediante la activación celular, la potenciación del sistema inmune, el uso de anticuerpos neutralizantes, el trasplante de médula en los casos indicados o la utilización de fármacos que mantienen al virus latente.

Escape a los mecanismos de restricción celular al VIH

Las células presentan una serie de mecanismos de restricción a la replicación viral que deben ser sobrepasados por los agentes infecciosos para conseguir realizar su ciclo infectivo en la célula hospedadora.

En el caso de los retrovirus existe una especificidad de especie que restringe la replicación de un retrovirus en otras especies. Algunos de estos mecanismos han sido caracterizados en el ser humano y corresponden a las proteínas TRIM5 α , SAMHD1, Tetherina y APOBEC 3F/3G (Figura 2-10). Estos descubrimientos han permitido definir como estos factores de restricción interfieren con la infección por el VIH y como el virus es capaz de sobrepasarlos.

TRIM5 α bloquea el proceso de desensamblaje de la cápside viral e impide la liberación del genoma viral al citosol celular. El VIH ha modificado determinados residuos de su cápside de manera que le permiten eludir el bloqueo por TRIM5 α humano.

El segundo gran mecanismo de restricción caracterizado es el debido a la proteína APOBEC3G. Esta proteína es una enzima con capacidad deaminasa que realiza el cambio de una citidina por un uracilo en el ADN. Este mecanismo aumenta la tasa de mutación en el ADN retrotranscrito por la transcriptasa inversa. De esta manera, el aumento de la tasa de error origina retrotranscritos abortivos y bloquea la infección. Una característica distintiva de APOBEC3G es que esta proteína se incorpora en el virión a partir de la célula infectada y produce su acción en la siguiente célula diana, generando así una protección diferida y a distancia. Para sobrepasar el mecanismo de protección que representa la familia de proteínas APOBEC, prácticamente todos los lentivirus y en concreto el VIH han tenido que expresar una proteína que bloquea la acción de APOBEC, la proteína Vif. Esta proteína actúa uniéndose a APOBEC3G en la célula productora y promoviendo su degradación por el proteasoma celular.

El tercer factor es Tetherina que actúa reteniendo las partículas virales inmediatamente después de la gemación en la membrana celular. Tetherina endocita las partículas virales producidas y las dirige a la degradación en el protasoma celular, impidiendo así la infección de nuevas dianas. La proteína Vpu del VIH-1 bloquea Tetherina en el citosol y la degrada, impidiendo su expresión en la membrana celular. De esta manera, la expresión de Vpu permite la liberación de los viriones al medio extracelular. Este es el mecanismo por el que la presencia de la proteína Vpu aumenta la infectividad viral respecto a una variante viral que carece de dicha proteína.

El último factor SAMHD1 bloquea la replicación del VIH-1 en linfocitos en reposo, dendritas y macrófagos. La expresión de SAMHD1 activo mantiene niveles bajos de los nucleótidos intracelulares, bloqueando así la retrotranscripción del VIH. Paradójicamente, al impedir la infección de las células dendritas y macrófagos, los mecanismos de respuesta de interferón clase I no

son activados lo que permite que el VIH-1 se disemine en ausencia de esta respuesta generando un cuadro final más virulento. En apoyo de esta hipótesis, VIH-2 bloquea SAMHD1 mediante la proteína Vpx que está ausente del VIH-1 y a pesar de esta mayor eficiencia de infección de dendríticas, su virulencia es muy inferior a la del VIH-1. En linfocitos CD4 en reposo SAMHD1 se encuentra en un estado activo y mediante su actividad deoxynucleosido hidrolasa disminuye los niveles de dNTPs que no alcanzan la concentración necesaria para realizar la retrotranscripción del ARN viral. En el curso de la activación linfocitaria y los procesos de división celular SAMHD1 es inactivado por fosforilación en la treonina 592 y pierde su capacidad enzimática incrementándose los niveles de nucleótidos y desbloqueando así la retrotranscripción del VIH. Estos hallazgos demuestran que SAMHD1 representa el gran factor de restricción en linfocitos CD4 en reposo y su regulación representa una potencial diana terapéutica para impedir la infección viral en este tipo celular.

Estos mecanismos de restricción existen en mayor o menor medida en todas las infecciones de primates por lentivirus y el balance entre su expresión y la capacidad de los lentivirus para neutralizarlos origina cuadros infecciosos de distinta virulencia.

SITUACIÓN ACTUAL EN EL DESARROLLO DE VACUNAS

Las vacunas han demostrado ser las herramientas más costo-eficaces para controlar la diseminación, mortalidad y morbilidad de numerosas enfermedades infecciosas a lo largo de la historia. El desarrollo de vacunas eficaces, ya sean profilácticas (para evitar la infección) o terapéuticas (para tratar a las personas ya infectadas) sigue siendo la gran asignatura pendiente de la investigación sobre el sida, para poner fin a la epidemia del VIH. Este reto científico precisa por un lado, de seleccionar las dianas donde atacar al virus y por otro, de crear vacunas seguras que permitan generar una respuesta humoral (de anticuerpos) con capacidad ampliamente neutralizante y estimular una inmunidad celular específica y efectiva en los posibles lugares de infección, principalmente las mucosas. El mayor obstáculo radica en la elevada diversidad del virus; su enorme y rápida capacidad de replicación, mutación y recombinación permiten al virus diversificarse y escapar a la presión ejercida por el sistema inmunitario y la terapia antirretroviral a la vez que se integra de forma precoz en el genoma del huésped, estableciendo así una infección latente de por vida.

Se añade además el hecho de que no existe evidencia de ninguna curación espontánea por el VIH que pueda ayudar a entender qué parámetros se correlacionan con una inmunidad esterilizante contra el VIH. Es por ello que pueden considerarse deseables otros objetivos clínicos, aparte de la protección de la infección por parte de una vacuna, como vacunas que no consigan evitar la infección primaria pero sí reducir la progresión de la enfermedad (imitando el perfil de controladores de élite o no-progresores) y la transmisión a otras personas.

Hoy más que nunca el desarrollo de una vacuna forma parte de una compleja cartera de prevención que incluye estrategias de educación, diagnóstico y tratamiento precoz de la infección, tratamiento de las mujeres embarazadas, circuncisión, desarrollo de microbicidas y profilaxis

pre-exposición, que debe ser implementada de forma eficaz para contener el impacto del VIH/sida mientras no disponemos de una vacuna.

Las implicaciones en el diseño de ensayos clínicos de eficacia de vacunas (VE) de la progresiva implementación de PrEP es evidente y representa un enorme reto: la PrEP podría reducir tanto la incidencia de VIH en poblaciones con riesgo elevado de infección que participan en ensayos clínicos que sólo vacunas con una eficacia mayor a la PrEP serán evaluables o podrán realizarse ensayos clínicos de eficacia sólo en personas que voluntariamente rechazan el uso de PrEP. Al reto que supone la PrEP se le añade el reciente desarrollo y progresiva implementación de antirretrovirales de larga duración (*long-acting*, en inglés) tanto para el tratamiento de la infección como de la PrEP. Todo ello implica mayor complejidad de los ensayos de vacunas preventivas y terapéuticas, se requiere un elevado número de individuos a reclutar, mayor tiempo de duración de los ensayos lo que incrementa significativamente los costes de desarrollo.

Los candidatos a vacunas desarrollados hasta el momento se pueden dividir en:

Estrategias clásicas de vacunas basadas en virus vivos atenuados o enteros inactivados, que presentan importantes limitaciones en cuanto a seguridad en el campo del VIH. En primer lugar, al temor a que no se pueda asegurar la inactivación de todos los virus en las preparaciones de viriones, especialmente cuando ocurren agregados virales. En segundo lugar, porque la producción de VIH generalmente se da en líneas celulares humanas transformadas que no suelen considerarse aceptables por parte de las agencias reguladoras. Las primeras vacunas atenuadas se desarrollaron para macacos (SIVmac239D-nef) e indujeron protección contra el virus SIVmac. A pesar del aparente éxito inicial, algunos macacos progresaron a sida del simio con reducción de los recuentos de CD4, probablemente porque el SIV fue capaz de recuperar la virulencia inicial revirtiendo la delección en nef.

Pseudoviriones o virus-like particles (VLPs). Las VLPs se componen por una estructura externa que no contiene genoma viral, simulando la configuración nativa de los viriones. Las VLPs no replican pero tienen el potencial de inducir una respuesta humoral y celular a través de la exposición de antígenos de VIH en su superficie. Se usan VLPs en vacunas ya comercializadas como la de la hepatitis B o el VPH. Algunas de las limitaciones incluyen el tamaño del inserto y la incapacidad de simular conformaciones muy complejas; pero podrían ser útiles para inducir anticuerpos monoclonales para regiones conservadas de la envuelta cortas, como puede ser la región MPER de gp41 (que incluye los epítomos de los anticuerpos 2F5 y 4E10).

Proteínas recombinantes: al igual que en otras vacunas, este abordaje ha sido también realizado para el VIH siendo, de hecho, los primeros candidatos a vacunas escalados a ensayos clínicos en el 1987, desgraciadamente sin éxito. Ejemplos de subunidades de proteínas recombinantes usadas son gp120, gp140 o gp160 con la intención de inducir anticuerpos con amplia capacidad neutralizante (bNAb). En los últimos años se ha descubierto numerosos anticuerpos con actividad ampliamente neutralizante en individuos infectados. Varios de estos nuevos anticuer-

pos se han testado en ensayos clínicos, mediante infusión pasiva en pacientes con VIH para evaluar su eficacia en la prevención de la infección por el VIH (estudios AMP), en la reducción de carga viral o en contener el rebote viral una vez se interrumpe el tratamiento con resultados prometedores, dado que los anticuerpos, a diferencia del tratamiento antiretroviral, son capaces de inducir una respuesta inmunitaria citotóxica ADCC. Estos estudios además, permiten evaluar el perfil de resistencias a los anticuerpos e informar de qué combinaciones de varios bNAb's podrían ser más efectivas. En paralelo, se desarrollan nuevas versiones de los anticuerpos para alargar su vida media, lo cual podría ser de gran utilidad para estrategias de prevención tipo PrEP.

La gran dificultad de estos anticuerpos sin embargo, radica en descubrir la forma de inducirlos mediante una vacuna, dado que la infusión pasiva, aunque se alarguen las vidas medias, no parece una estrategia escalable.

La dificultad radica en desarrollar vacunas que presenten epítomos capaces de neutralizar una variedad importante de cepas virales en una conformación precisa, simulando los trómeros de la envuelta madura en la superficie viral. Sin embargo, la caracterización molecular de estos nuevos anticuerpos y el descubrimiento de los lugares de reconocimiento más vulnerables representan un importante avance en el desarrollo de nuevas vacunas. Algunos autores, por ejemplo, intentan presentar los epítomos seleccionados de forma más eficaz a través de la eliminación del sitio de unión a carbohidratos o la hiperglicosilación, para enmascarar a epítomos no deseados.

Vacunas basadas en virus modificados genéticamente que expresan genes virales: Los AAV (virus adeno asociados) son virus pequeños sin envoltura, defectivos para la replicación que infectan a células de humanos y otros primates pero sin integrarse en el genoma de la célula huésped ni generar patogenicidad conocida. Dichos AAV se están empezando a usar como terapia génica y ya se han testado en un primer ensayo clínico para la expresión de bNAb's. De momento, el perfil de seguridad es bueno, aunque debe todavía conseguirse controlar la inducción de ADA (autoanticuerpos) que bloquean la generación de bNAb's en algunos individuos. Representan la mayoría de las vacunas experimentales para el VIH testadas hasta el momento actual, sobretudo enfocadas a inducir una respuesta celular citotóxica VIH específica (CTL). Algunos ejemplos de vacunas vivas recombinantes incluyen: *Poxvirus* (MVA, NYVAC, *canarypox*-ALVAC), Adenovirus (Ad5, Ad26, ChAd); Paramyxoviruses (virus Sendai, Sarampión), virus herpes (CMV), *Mycobacterium bovis* (BCG), bacterias (*Salmonella*), Alphavirus (VEE) o Parvovirus (*Adeno-associated virus*), entre otros. Ya se han usado en ensayos humanos los vectores basados en los virus de la familia Poxvirus expresando una gran variedad de genes de VIH. El temor inicial del uso de vaccinia competente para la replicación llevó a fijar la atención a virus vaccinia con escasa capacidad replicativa en células de mamífero, como el MVA (de *Modified Vaccinia virus Ankara*) o la cepa modificada de Copenhagen NYVAC.

Los adenovirus son virus de medio tamaño sin envoltura que ofrecen grandes ventajas como vectores: se pueden administrar de forma oral liberando el virus a nivel intestinal, o intranasal con capacidad de inducir inmunidad a nivel sistémico y de mucosas. A pesar de su gran inmu-

nogenicidad, la desventaja principal de los adenovirus atenuados de tipo humano (Ad5) es la elevada prevalencia de anticuerpos pre-existentes en la población general (hasta el 90% en algunas regiones en África) y cuya presencia puede interferir en la inmunogenicidad de las vacunas y limitar su administración repetida, si se requieren dosis de recuerdo. Para evitar dicho efecto, se han desarrollado varios candidatos a vacuna con serotipos cuya prevalencia de anticuerpos en la población es menor, como el Ad26 o incluso, en adenovirus de otras especies, como el chimpancé. Algunos de ellos están siendo o han sido testados en vacunas para el COVID en humanos con prometedores resultados a nivel de inmunogenicidad.

Vacunas de ADN y ARN: se basan en la inyección de un plásmido de ADN purificado o ARN mensajero que transporta un gen que codifica para un antígeno de VIH bajo el control de un promotor transcripcional apropiado al músculo o epidermis que produce la expresión del antígeno deseado *in situ* capaz de inducir una respuesta inmunológica, mayoritariamente de tipo Th1. Las vacunas de ADN y ARN tienen un gran potencial por su facilidad de producción, seguridad, versatilidad y fácil escalabilidad, además de que permiten administraciones repetidas a diferencia de otras vacunas virales. Durante mucho tiempo las vacunas ADN y ARN se han considerado como poco inmunogénicas; sin embargo avances en los últimos años, incluyendo el diseño de antígenos optimizados a nivel de expresión codónica así como el uso de estabilizadores como el polietilenglicol (PEG) en las vacunas de ARN mensajero. Las vacunas ARN han sido las principales usadas para combatir la pandemia producida por el SARS-CoV-2, siendo aplicadas en millones de personas. El tremendo avance que se ha conseguido con esta tecnología está siendo trasladado ya al campo de las vacunas del VIH y varios candidatos a vacunas ARN se encuentran en fase I de testeo clínico con resultados prometedores. Además, las vacunas ADN se pueden usar para expresar citoquinas u otros adyuvantes de forma simultánea, como en el ensayo IAVI de fase I B00, donde se testa un pADN que expresa multiantígenos de VIH co-administrado con un pADN que expresa IL-12.

Vacunas de células dendríticas (CD): este tipo de estrategia se ha usado en pacientes oncológicos y se basa en la generación de células dendríticas *ex vivo* a partir de células mononucleares de los pacientes, el pulsado con el virus autólogo inactivado y la reinfusión de las células al paciente. Las CD son las células profesionales de la presentación antigénica y tienen un papel crucial en la inducción de respuestas de la inmunidad innata así como de la respuesta celular de tipo T antígeno-específica. Su uso como vacunas terapéuticas se ha demostrado factible por grupos españoles y en el último ensayo, capaz de reducir el *setpoint* viral tras interrupción de cART de forma significativa (media del descenso pVL $-1,2 \log_{10}$ copias/ml), siendo uno de los mejores resultados obtenidos en el campo de las vacunas terapéuticas. Sin embargo, a pesar de que el perfil de seguridad se ha demostrado excelente, el desarrollo de vacunas de células dendríticas presenta numerosas dificultades logísticas y técnicas, como son la generación de células dendríticas en condiciones GMP así como la verificación exhaustiva de la inactivación del virus autólogo, por lo que se están desarrollando nuevas estrategias.

Resultados más relevantes de ensayos clínicos de vacunas

Está fuera del objetivo de este capítulo repasar de forma detallada todos los ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos 25 años, que han testado a más de 40 candidatos a vacunas e inmunomoduladores (pueden consultarse en las bases de datos de la *International AIDS Vaccine Initiative*, www.iavireport.org, *HIV Vaccine Trials Network*, www.hvtm.org o el registro del Instituto Nacional de Salud Americano, www.clinicaltrials.gov entre otros).

El ensayo STEP (2007) fue un ensayo en fase IIb, de prueba de concepto diseñado (TOC), que reclutó a 3.000 voluntarios sanos y estudió la eficacia de una vacuna desarrollada por Merck basada en un Ad5 que expresaba Gag/Pol/Nef, en Estados Unidos, Perú, Puerto Rico, Haití, República Dominicana, Canadá y Australia. La misma vacuna y el mismo diseño se realizaban en paralelo en Sudáfrica en el ensayo Phambili. Las inmunizaciones se interrumpieron de forma prematura en octubre de 2007 después de que el DSMB demostrara en el análisis de futilidad que no se iba a llegar a la eficacia pre-establecida. Dos mil trescientos individuos habían sido reclutados hasta el momento y no se objetivaba ninguna reducción en el número de infecciones adquiridas entre los grupos de vacunados frente a placebo y existía una sospecha de que se producían más infecciones en el grupo de individuos vacunados y con títulos altos de anticuerpos anti-Ad5 y no circuncidados.

Parte de los numerosos estudios post-hoc realizados demostraron que en los voluntarios que habían sido vacunados en el ensayo STEP y habían adquirido la infección la vacuna había inducido un efecto tamiz o de cribado de las secuencias virales. Se habían producido infecciones por virus más diferentes a las secuencias incluidas en la vacuna que en los voluntarios que recibieron placebo y que también se habían infectado. Significaba que la respuesta celular T inducida contra determinadas regiones del virus (especialmente contra Gag) había sido eficaz para detener la entrada de virus homólogos pero evidentemente, insuficiente para evitar la infección por virus más diversos.

En 2009 se anunciaron los resultados de un estudio realizado en Tailandia (RV-144). El ensayo RV-144 representó el primer ensayo de fase III que demostró una modesta eficacia en prevenir la infección por VIH. Con más de 16.000 voluntarios reclutados, el grupo que recibió la vacuna mostró una reducción del 31% de nuevas infecciones (51 infecciones) en comparación con el grupo que recibió placebo (74 infecciones). El esquema de vacunación incluía 4 inyecciones de ALVAC vCP1521 (*canarypox* Env/Gag/Pro) seguidas de 2 inyecciones de AIDSVAX gp120, ambos componentes estudiados de forma separada en ensayos de fase II sin haber demostrado ningún efecto protector. En las personas que se infectaron no se observó una disminución de la carga viral. La reducción de las infecciones fue más importante durante el primer año tras la vacunación y sobretodo, en las personas con menos conductas de riesgo para la adquisición del VIH. En los pacientes vacunados, se observaron niveles considerables de anticuerpos específicos aunque sin la actividad neutralizante esperada. Los estudios *post-hoc* para determinar los posibles marcadores o factores correlacionados con la protección indican que los anticuerpos IgG generados contra el loop V1V2 podrían haber mediado la protección, así como niveles altos IgA

contra Env podrían impedir dicho efecto protector. Los resultados del RV-144 han motivado la realización de nuevos ensayos clínicos para evaluar la respuesta inmunológica en mucosas o el efecto protector de nuevas versiones de las vacunas testadas adaptados a subtipos C. Sin embargo, el ensayo HVTN702, que testaba prácticamente el mismo régimen de vacunas que el RV144 adaptada al subtipo C en población de alto riesgo para la adquisición del VIH en países del África subsahariana no consiguió reproducir los resultados del estudio tailandés y se paró prematuramente por futilidad a finales del 2020. Más recientemente, se ha comunicado también la falta de eficacia en la prevención del VIH ensayo de fase 2b IMBOKODO que testaba la combinación de las vacunas Ad26 que expresan mosaicos de Gag, Pol y Env combinadas con la proteína gp140. En el momento actual, el único ensayo de en fase III en marcha es el estudio internacional MOSAICO, que evalúa la eficacia de una combinación de vacunas parecida al estudio IMBOKODO en población HSH en Europa y America y cuyos resultados se esperan para el 2024.

En el campo de las vacunas terapéuticas y, a pesar de los numerosos avances en el conocimiento de los factores inmunológicos que contribuyen al control virológico, el mayor efecto clínico demostrado hasta la fecha por una estrategia de vacunación ha sido la reducción en $1 \log_{10}$ del *setpoint* viral tras la interrupción del tratamiento tras la administración de vacunas basadas en células dendríticas en estudios de fase I/II. En los últimos años, se están ya testando nuevas vacunas basadas en la respuesta inmunológica que se detecta en personas que controlan el VIH de forma espontánea. Estos primeros estudios, han demostrado de forma prometedora, que la respuesta inducida por estos nuevos inmunógenos se asocia con un mayor tiempo sin tratamiento antirretroviral y con un control virológico mejor durante una interrupción de tratamiento. Sin embargo, todavía los niveles de control virológico conseguidos con las vacunas disponibles actualmente es subóptimo y significativamente inferior a lo que consigue el ART actual. Es por ello, que el campo de la cura funcional requerirá probablemente combinar vacunas con estrategias dirigidas a reactivar los virus almacenados en células en estado latente con el objetivo de purgar el reservorio en el contexto de ART y/o respuesta citotóxica previamente estimulada por vacunas terapéuticas. Dichas estrategias combinadas son conocidas como *shock & kill* y en los próximos años veremos los resultados de los primeros ensayos clínicos testando su efectividad. Por último, tal como se ha mencionado anteriormente, los anticuerpos neutralizantes pueden tener su rol combinándose con vacunas terapéuticas dado su efecto en estimular una respuesta inmunitaria de tipo ADCC y numerosos estudios están en marcha para evaluar su eficacia en contener la viremia plasmática y retrasar el rebote viral cuando se interrumpe el tratamiento antirretroviral.

CONCLUSIÓN: DEL LABORATORIO AL TRATAMIENTO

En los últimos años se han producido avances de gran importancia en la comprensión de la inmunopatología de la infección por el VIH. Puede afirmarse que la inmunología del sida se desarrolla sobre bases científicas sólidas que han sido posibles gracias a varios hitos: la caracterización de los correceptores del VIH, el estudio de la reconstitución inmunitaria tras tratamien-

to antirretroviral, la caracterización de los mecanismos efectores celulares y humorales de respuesta frente al VIH, la estructura y mecanismo de acción de los anticuerpos neutralizantes, la identificación de los mecanismos de escape a la respuesta inmune, el estudio de los mecanismos celulares y moleculares de la latencia y reactivación viral, y la descripción de los mecanismos de destrucción y bloqueo linfocitario originados por el VIH. Estos descubrimientos han permitido caracterizar el tropismo viral, identificar mecanismos genéticos de protección frente a la infección, comprender los mecanismos de destrucción linfocitaria y, más allá de la infección por el VIH, abrir nuevas áreas de investigación en inmunología, como la caracterización de la homeostasia inmune en el individuo adulto, las vías metabólicas implicadas en la apoptosis de linfocitos T y la acción de las quimiocinas sobre el sistema inmune.

Sin embargo, persisten dos grandes desafíos: la imposibilidad de erradicar la infección y la ausencia de vacunas preventivas o terapéuticas frente al VIH. En cierta forma, el conocimiento adquirido en la inmunopatogenia del sida ha proporcionado una visión relativamente completa del «escenario de la batalla» pero no ha permitido ganarla. Los diferentes abordajes de tratamiento inmunomodulador con fármacos y citocinas (hidroxiurea, micofenolato o interleucina-2) no han demostrado un efecto claro sobre la progresión de la enfermedad a medio plazo. Las estrategias de interrupción de tratamiento no han conseguido inducir en una proporción significativa de pacientes una respuesta inmunitaria específica capaz de controlar la replicación del VIH. Existe una gran expectación respecto a la utilización de vacunas terapéuticas basadas en células dendríticas autólogas pulsadas con virus inactivados, pero los resultados preliminares obtenidos deben verificarse en estudios más extensos.

El conocimiento preciso del ciclo biológico y de los mecanismos de escape del VIH a la vigilancia inmune nos sitúan frente a un problema nuevo que jamás ha sido abordado en el desarrollo de vacunas: la prevención de una infección viral crónica de rápida instauración que combina la latencia en los reservorios con la variabilidad de los virus ARN y que tiene como particularidad una proteína de la envuelta cuya estructura plantea dificultades extraordinarias para conseguir su neutralización. La realidad es que los resultados en animales de laboratorio no han sido reproducidos en humanos hasta el momento actual.

La investigación en VIH tiene ante sí el siguiente desafío: trasladar el conocimiento a desarrollos terapéuticos que permitan contribuir a la erradicación o al menos a un mejor control de la infección, así como diseñar inmunógenos capaces de inducir respuestas inmunes frente al VIH que protejan de la infección o de la progresión de la enfermedad. El desarrollo de nuevas estrategias vacunales, junto con la caracterización de los mecanismos de la respuesta inmunitaria eficaces en el control de la replicación del VIH y un abordaje sistemático de la investigación en vacunas, permitirá responder en los próximos años la pregunta clave de si es posible o no una vacuna preventiva frente al VIH.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune activation and HIV persistence: implications for

- curative approaches to HIV infection. *Immunol Rev.* 2013;254:326-42
2. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2.
3. Malim MH, Bieniasz PD. HIV Restriction Factors and Mechanisms of Evasion. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a006940.
4. Coiras M, López-Huertas MR, Pérez-Olmeda M, Alcamí J. Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:798-812.
5. Lackner AA, Lederman MM, Rodriguez B. HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 ;2:a007005
6. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med.* 2021 Dec
7. Bailon L, Alarcón-Soto Y, Benet S. Challenges of HIV therapeutic vaccines clinical trials design. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022 Nov 1

Capítulo 3

Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1 Tropismo y carga viral

Beatriz Mothe, Pep Coll, Bonaventura Clotet y Roger Paredes

Introducción

**Evolución de marcadores virológicos y serológicos
tras la infección por VIH**

**Algoritmo clásico de diagnóstico de infección
por VIH**

**Algoritmo de diagnóstico de infección
por VIH del CDC 2014**

Tropismo viral

Carga viral del VIH

INTRODUCCIÓN

Una de las principales razones por la que seguimos sin poder controlar la epidemia de VIH/SIDA es que cerca del 13% de las personas infectadas por VIH en España no saben que lo están. Estas personas pueden transmitir la infección a otras con más facilidad porque pueden tener una carga viral elevada y, al no saber que tienen la infección, podrían tomar menos precauciones para evitar la transmisión. Una vez que se ha iniciado el tratamiento antiretroviral (TAR) y se ha conseguido una carga viral indetectable, el riesgo de transmisión se elimina. Además, en muchos casos, el diagnóstico se realiza en una fase avanzada de inmunodepresión. En Europa, hasta un 50% y un 30% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH-1 se producen en personas con CD4 inferiores a 350 y 200 células/mm³, respectivamente, y un 33% de las muertes por VIH/SIDA son consecuencia de un diagnóstico tardío. Por eso, en la última década, se están intentando acercar las pruebas a la población tanto como sea posible, facilitando la realización de tests diagnósticos de forma anónima en farmacias, organizaciones comunitarias centradas en personas con mayor riesgo como por ejemplo hombres que tienen sexo con hombres (HSH) o trabajadores sexuales e, incluso el auto-test en el propio domicilio. Para ello, ha sido necesario modificar las herramientas de diagnóstico para convertirlas en pruebas muy simplificadas, que no requirieran instrumentación compleja, son fáciles de interpretar y aportan resultados fiables en cuestión de minutos. Además, ha sido necesario flexibilizar el requerimiento de counselling pre-diagnóstico, y mejorar la especificidad de los tests rápidos, ya que la aplicación de métodos clásicos de diagnóstico (Enzima Inmunoensayo, EIA) en poblaciones con baja prevalencia de infección por VIH-1 se asociaba a un alta tasa de falsos positivos.

Con la superación de estos obstáculos, hemos transitado desde los algoritmos clásicos de diagnóstico del VIH-1 basados en la realización de 2 ELISAs como test de cribaje y un Western blot (WB) o de inmunofluorescencia indirecta (IFA) confirmatorio, a los nuevos algoritmos basados en inmunoensayos de 4ª generación. Estos últimos ya no requieren confirmación mediante WB o IFA porque consiguen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% y son reactivos en un tiempo significativamente menor. En una actualización de junio 2014, el CDC presentó un nuevo algoritmo de diagnóstico basado en inmunoensayos de diferenciación de anticuerpos y explicitó: «El WB y el IFA del VIH-1, previamente recomendados para el diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1, ya no forman parte del «algoritmo diagnóstico recomendado».

A modo de aclaración, lo que se describe a continuación no incluye ni las pruebas aplicadas a niños menores de 2 años (que presentan anticuerpos transferidos por la madre) ni a las recomendaciones de cribaje de infección por VIH en donantes de sangre u órganos

EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES VIROLÓGICOS Y SEROLÓGICOS TRAS LA INFECCIÓN POR VIH

El patrón de emergencia de marcadores de laboratorio es muy consistente (Figura 3-1) y permite delimitar los siguientes periodos en la infección por VIH-1:

- a. Periodo de eclipse: Corresponde a los primeros 10 días que siguen a la infección por VIH. No se detecta ningún marcador viral en plasma de forma consistente.
- b. Ventana de seroconversión: Intervalo entre la infección por VIH y la primera detección de anticuerpos. La duración depende del tipo y la sensibilidad del ensayo utilizado para detectar anticuerpos. Los inmunoensayos de 3ª y 4ª generación, que detectan IgM, permiten acortar esta ventana a menos de 30-40 días tras la infección.
- c. Infección aguda por VIH: Intervalo entre la detección de ARN del VIH y la primera detección de anticuerpos. Es posible detectar ARN del VIH a partir del día 10 tras la infección. Como en la fase anterior, la duración depende de la sensibilidad del ensayo utilizado para detectar anticuerpos.
- d. Infección VIH establecida: A partir de la aparición de IgG anti-VIH.

Más allá de estas fases, cabe destacar que los inmunoensayos de 4ª generación permiten realizar el diagnóstico de infección por VIH-1 a partir de los 10 días tras la infección. También es importante tener en cuenta que la detección de p24 es fiable únicamente hasta la aparición de anticuerpos anti-VIH, porque estos últimos forman inmunocomplejos con p24 que interfieren con su detección, a menos que el ensayo incluya pasos específicos para eliminar los inmunocomplejos, lo que pocas veces ocurre en la práctica.

La fase de infección aguda y seroconversión reciente se puede subdividir en los 6 estadios descritos por Fiebig (Tabla 3-1), que sistematizan la aparición consecutiva de marcadores virológicos e inmunológicos de infección. Estos estadios son muy utilizados para caracterizar cohortes

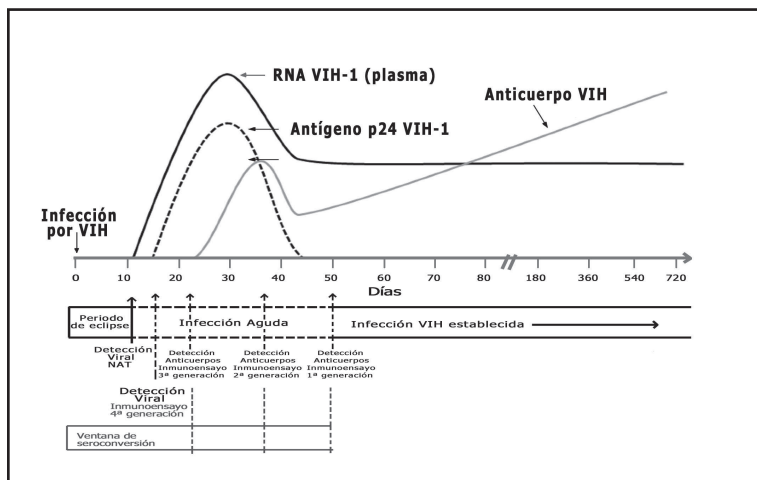


Fig. 3-1. Secuencia de aparición de marcadores de laboratorio de la infección por VIH-1. Adaptado de (CDC), que a su vez se modificó a partir de MP Busch, GA Satten (1997), con datos actualizados de Fiebig (2003), Owen (2008) y Masciotra (2011, 2013).

tes de infección aguda y reciente, poder estimar el momento de la transmisión del VIH y facilitar el estudio de contactos así como para analizar los cuellos de botella selectivos a través de los que deben pasar los virus al implantarse en la persona recientemente infectada. Sin embargo, es importante recordar que los estadios Fiebig se describieron basados en la secuencia de aparición de Ac detectados por ELISA y patrón de bandas del WB; tests diagnósticos que están siendo progresivamente sustituidos por los inmunoensayos de 4a generación combinados y los ensayo de ácidos nucleicos (NAT, *nucleic acid testing*, ver más adelante).

ALGORITMO «CLÁSICO» DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH

Las recomendaciones de los CDC para el diagnóstico de la infección por VIH se han ido actualizando para maximizar la sensibilidad y especificidad de acuerdo con las herramientas disponibles en cada momento (Tabla 3-2).

La aproximación diagnóstica «clásica» a la infección por VIH data de las recomendaciones de los CDC de 1989, y se fundamenta en la presencia de reactividad para VIH en al menos dos reacciones consecutivas de un *test de cribaje* altamente sensible como el EIA. Dado que los EIA de primera generación eran muy sensibles pero poco específicos y, en un contexto de baja prevalencia de VIH podrían existir un número considerable de falsos positivos, un resultado positivo en un EIA debe confirmarse mediante un test específico como WB o IFA. En raras ocasio-

Tabla 3-1. Estadios de Fiebig de la Infección Aguda y Seroconversión

<i>Marcador definitorio</i>		<i>Duración media (rango), días</i>	
<i>Estadio</i>		<i>Fase individual</i>	<i>Duración acumulada</i>
Eclipse	-	10 (7-21)	10 (7-21)
I	ARN VIH-1 positivo, EIA negativo	7 (5-10)	17 (13-28)
II	p24 positivo	5 (4-8)	22 (18-34)
III	EIA positivo, WB negativo	3 (2-5)	25 (22-37)
IV	EIA positivo, WB indeterminado	6 (4-8)	31 (27-43)
V	EIA positivo WB positivo, ausencia de banda p31	70 (40-122)	101 (30-154)
VI	EIA positivo, WB positivo, p31 positivo	Indefinida	---

Tabla 3-2. Cronología abreviada de las recomendaciones de los CDC para el diagnóstico VIH-1 y 2

<i>Año</i>	<i>Recomendación de los CDC</i>
1989	Iniciar test con un inmunoensayo de anticuerpos HIV-1 sensible. Si repetidamente +, confirmar con test específico para VIH-1 (WB o IFA)
1992	Realizar tests específicos para VIH-1 y VIH-2 si existe contexto epidemiológico compatible para VIH-2 Iniciar test VIH-1/VIH-2 con inmunoensayo de anticuerpos y realizar tests adicionales y más específicos para VIH-2 si el WB es negativo o indeterminado y se sospecha VIH-2
2004	Confirmación de todos los tests rápidos positivos mediante WB o IFA
2014	Utilizar inmunoensayos de cuarta generación, que presentan una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% El WB y el IFA ya no forman parte del algoritmo diagnóstico

nes, resumidas en la Tabla 3-3, el WB puede dar un resultado indeterminado o falsamente negativo.

Los inmunoensayos han ido evolucionando técnicamente en sucesivas generaciones (Tabla 3-4), de forma que los de cuarta generación consiguen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Estos avances técnicos han permitido modificar el algoritmo de diagnóstico en 2014, por lo que ya no es necesario confirmar los resultados mediante WB o IFA.

Tabla 3-3. Causas de Western blot indeterminado para VIH-1

Causa	Comentario
Infección por VIH-2	Rara en la actualidad, puesto que los inmunoensayos modernos contemplan VIH-2
Seroconversión para el VIH-1	En infección reciente, el WB es indeterminado en Fiebig IV (27-43 días desde la adquisición del VIH)
Inmunodepresión severa	En fases muy avanzadas de inmunodepresión se reduce mucho la producción de anticuerpos, que pueden llegar a ser indetectables
Niños nacidos de madres seropositivas	Durante el primer año de vida
Individuos africanos infectados	Mayor diversidad genética de las cepas
Reactividad inespecífica	Con otros anticuerpos, como en donantes de sangre
Inicio de TARV en fase aguda	En individuos que mantienen CV indetectable con TARV.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH DEL CDC 2014

Las recomendaciones de los CDC para el diagnóstico de la infección por VIH-1 se resumen en la figura 3-2 y la tabla 3-5.

Para hacer un cribaje de infección por VIH aguda o establecida, los laboratorios deben realizar un primer test con un inmunoensayo combinado con antígeno (Ag, p24) y anticuerpos (Ac) para VIH-1 y 2. Si dicho test es no reactivo, no hace falta realizar ningún test adicional; dada su sensibilidad y capacidad de detección en infección aguda, se considera que la persona no se ha infectado por VIH-1/2. En aquellos casos en los que se sospeche un contacto de alto riesgo menor a 7-10 días podría recomendarse la realización de un test de tipo NAT.

Las muestras que resulten reactivas al inmunoensayo combinado de Ag/Ac se deben analizar mediante un inmunoensayo de anticuerpos que permita diferenciar Ac de VIH-1 y VIH-2.

Las muestras que sean positivas en el inmunoensayo combinado Ag/Ac VIH-1/2 pero no reactivas o indeterminadas en el inmunoensayo de diferenciación de Ac de VIH-1 y VIH-2 se deberán analizar mediante un ensayo de ácidos nucleicos (NAT, *nucleic acid testing*):

- ☐ Un VIH-1 NAT reactivo y un inmunoensayo de diferenciación de Ac de VIH-1 y VIH-2 negativo indican evidencia de laboratorio de infección aguda por VIH-1
- ☐ Un VIH-1 NAT reactivo y un inmunoensayo de diferenciación de Ac de VIH-1 y VIH-2 inde-

Tabla 3-4. Evolución de los inmunoensayos

<i>Generación</i>	<i>Características</i>	<i>Ensayos Disponibles</i>
1ª	Todos los antígenos a los que se unen los anticuerpos del VIH provienen de un lisado de VIH-1 crecidos en cultivo celular Se utilizan IgG antihumanas marcadas para detectar IgG anti VIH-1 Se requiere dilución significativa para evitar reactividad cruzada con contaminantes proteicos celulares	WB e IFA
2ª	Los anticuerpos VIH se unen a péptidos sintéticos o recombinantes, solos o combinados con lisados virales. Se usa IgG antihumana o proteína A (que une a IgG con alta afinidad) para la detección de IgG anti-VIH El diseño de epítomos específicos mejora la detección de VIH-1 grupo O y VIH-2 La especificidad mejora al eliminar antígenos celulares de los lisados virales	Un EIA VIH-1/2 y 6 tests rápidos de anticuerpos VIH-1
3ª	Los anticuerpos VIH se unen a péptidos sintéticos o recombinantes, en un formato de sándwich antigénico inmunométrico (los anticuerpos anti-VIH de la muestra se unen a antígenos de VIH del ensayo y a antígenos conjugados a moléculas indicadoras) Ello permite la detección de IgG e IgM Una menor dilución y la detección de IgM permiten incrementar la sensibilidad durante la seroconversión temprana.	Un EIA VIH1/2 y 2 Ensayos quimioluminiscentes para VIH-1/2
4ª («Combo Assays»)	Mismo sistema de sándwich antigénico inmunométrico para detectar IgG e IgM que en 3ª generación Se incluyen Ac monoclonales para detectar Ag p24, que permite detectar infección por VIH-1 antes de la seroconversión	Un EIA VIH1/2, un ensayo quimioluminiscente para VIH-1/2 y un test rápido VIH-1/2 que usa indicadores separados para reactividad antigénica y de anticuerpos

terminado indican evidencia de laboratorio de infección por VIH-1 confirmada por NAT.

- ☐ Un VIH-1 NAT negativo y un inmunoensayo de diferenciación de Ac de VIH-1 y VIH-2 negativo o indeterminado indican ausencia de infección por VIH-1 y, por lo tanto, un falso positivo del inmunoensayo combinado de Ag/Ac inicial.

Este protocolo tiene las siguientes limitaciones:

- ☐ Excepcionalmente, pueden existir personas que no muestren anticuerpos a pesar de tener una carga viral persistentemente positiva
- ☐ En algunos casos (<1%) puede existir reactividad cruzada a VIH-1 y 2
- ☐ Ninguno de los tests en el algoritmo han sido aprobados para realización en saliva o *dried-blood spots*.
- ☐ El algoritmo no se ha evaluado en personas que toman profilaxis pre o post-exposición, que podrían desarrollar una seroconversión tardía. No existe, pues, evidencia para modificar las pautas diagnósticas en estas personas.
- ☐ Tampoco se ha evaluado en personas con supresión virológica mantenida durante años en TAR, en las que pueden observarse disminuciones de anticuerpos con el tiempo, particularmente si se ha iniciado el TAR en fase aguda.
- ☐ Aunque incrementa la sensibilidad para detectar infección aguda por VIH, ningún ensayo puede detectar la infección inmediatamente después de su adquisición. La duración de la fase de eclipse puede variar según vía de transmisión, inóculo y sensibilidad del NAT utilizado

TROPISMO VIRAL

Si bien en ausencia de TAR las personas con VIH-1 X4 progresan a sida y/o muerte y/o deterioran sus CD4+ más rápidamente, la efectividad virológica del TAR no depende del tropismo.

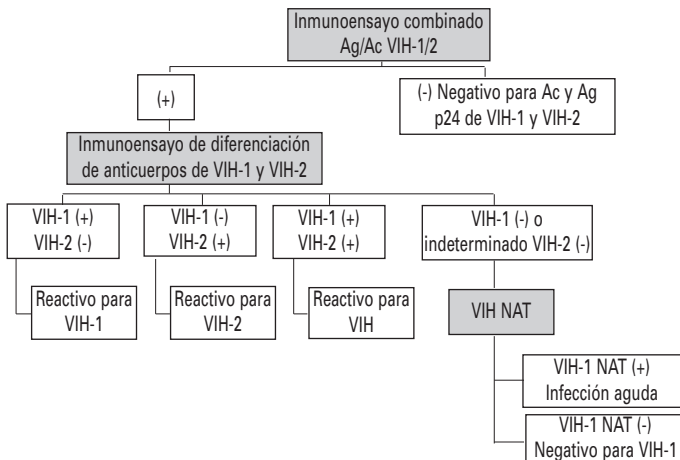


Fig 3-2. Algoritmo de diagnóstico de la infección por VIH del CDC, 2014

En la práctica, el tropismo no influirá en la decisión de iniciar TAR porque ante todas las personas con VIH, independientemente de su tropismo, carga viral o nivel de CD4 está recomendado iniciar TAR.

Según el documento de consenso español sobre tropismo, se recomienda determinar el tropismo del VIH-1 cuando se vaya a utilizar un antagonista del receptor CCR5 o cuando haya fracasado un régimen que lo contenga (grado de recomendación A-I).

Si bien inicialmente se recomendaba utilizar un test fenotípico como *Trofile™* o su versión ultrasensible *Enhanced-Sensitivity Trofile Assay™* (ESTA) para determinar el tropismo viral, en los últimos años se ha llegado a un consenso generalizado en Europa sobre que la forma más eficiente de determinar el tropismo es mediante la aproximación genotípica (Fig. 3-3). Ésta, se basa en secuenciar la región V3 de gp120, principal determinante de la especificidad del tropismo viral, y utilizar un algoritmo bioinformático para predecir el tropismo fenotípico a partir de esta secuencia de nucleótidos. Siempre que sea posible, es preferible secuenciar virus plasmáticos. Sin embargo, la situación clínica más frecuente en la que se plantea la administración de maraviroc es en personas ya en TAR en fracaso virológico con cargas virales de bajo nivel, en los que es prácticamente imposible amplificar virus de plasma. Por ello, si la carga viral de VIH-1 es <200-500 copias/mL, es preferible secuenciar directamente el ADN proviral de células mononucleares de sangre periférica (CMSP). En cuanto al tipo de secuenciación, la secuenciación masiva de V3 es más sensible y exacta desde el punto de vista diagnóstico que la secuenciación *Sanger*. Sin embargo, esta tecnología aún no está disponible para la rutina diagnóstica en muchos centros y su beneficio marginal respecto a *Sanger* podría ser pequeño. Cabe destacar que las distintas plataformas de secuenciación masiva (454, *Illumina*, *Ion Torrent*, *Pacific Biosciences*) producen resultados equivalentes. Geno2Pheno se puede utilizar tanto para secuencias *Sanger* como deep sequencing. Geno2Pheno alinea la secuencia de V3 que nos interesa analizar contra una extensa base de secuencias para las que se conoce el tropismo fenotípico. Mediante un protocolo matemático del tipo support vector machine, Geno2Pheno nos da un valor llamado *False Positive Rate* (FPR) o tasa de falsos positivos. Este valor es fijo y propio de cada secuencia (siempre y cuando no varíe la base de datos) y nos dice cual es la probabilidad de clasificar erróneamente nuestra secuencia como X4. Por ejemplo, si una secuencia tiene un valor de FPR del 15%, eso quiere decir que la probabilidad de equivocarnos si decimos que esa secuencia es X4 es del 15%. En los últimos años ha habido mucho debate sobre qué valores de FPR debemos utilizar como punto de corte para identificar si el virus puede utilizar el correceptor CXCR4. Teniendo en cuenta que existe un *trade-off* entre sensibilidad y especificidad, cuanto mayores sean los valores de FPR, mayor seguridad tendremos de que el virus no utiliza CXCR4, pero también se estará excluyendo erróneamente a personas en los que maraviroc podría funcionar. En la práctica, se recomienda utilizar un punto de corte de FPR del 10% para secuenciación *Sanger* tanto en plasma como en CMSPs, si bien algunos autores recomiendan ser más cautelosos en CMSPs y utilizar un punto de corte del 20%.

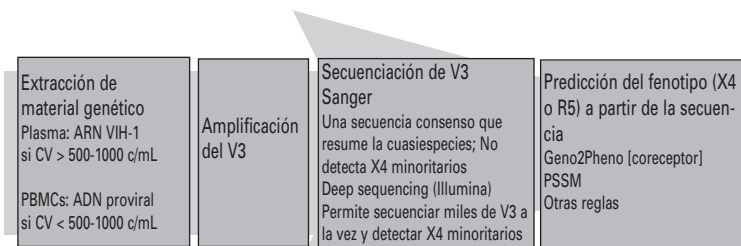


Fig 3-3. Pasos para la determinación genotípica del tropismo viral

CARGA VIRAL DEL VIH

La determinación de la carga viral (CV) plasmática del VIH es el marcador de respuesta al tratamiento antirretroviral más sensible, rápido y fiable. La CV se correlaciona directamente con el pronóstico clínico, el riesgo de transmisión viral y el recuento de CD4+, siendo altamente reproducible y contrastable. Es una herramienta fundamental en el manejo clínico de la persona con VIH porque permite monitorizar la eficacia del TAR y detectar el fracaso terapéutico con rapidez, ayuda a modificar el plan terapéutico antes de que se desarrollen complicaciones clínicas y permite sospechar interacciones medicamentosas, alteraciones farmacocinéticas o una adhesión terapéutica insuficiente. La inhibición de la replicación viral mediante tratamiento antirretroviral impide la progresión de la enfermedad, prolonga la esperanza de vida, mejora la calidad de vida y disminuye los efectos adversos de la medicación. Asimismo, la monitorización de la CV en ensayos clínicos ha facilitado la valoración de la eficacia de los nuevos antirretrovirales y ha acelerado su desarrollo y comercialización. A su vez, ha permitido profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la infección por el VIH, siendo especialmente útil en el estudio de reservorios virales (particularmente las versiones que permiten detectar 1 copia/mL). La detección de ARN del VIH en plasma o de ADN proviral en CMSP se puede utilizar, con algunas limitaciones, para el diagnóstico precoz de la infección por el VIH ante la sospecha de primoinfección, después de una exposición de riesgo, así como en recién nacidos de madres seropositivas, teniendo aplicaciones forenses e implicaciones médico-legales. La carga proviral está tomando valor como medida de la actividad de nuevos fármacos y vacunas dirigidas a disminuir el reservorio viral. Sin embargo, esto sigue circunscrito, por ahora, a la investigación básica.

La «carga viral del VIH» hace referencia al número de copias de ARN del VIH presentes por mililitro de plasma (2 copias por cada virión) y se expresa en copias/mL, en $\log_{10}$, en unidades internacionales, en cambios en el porcentaje o bien en el número de veces que se incrementa o reduce la CV.

Propiedades de la carga viral

La prueba de CV posee las características necesarias de un buen marcador de laboratorio: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (validez interna) y reproducibilidad (validez externa). Estas características permiten utilizarla para realizar un correcto seguimiento clínico y de respuesta terapéutica de la persona infectada por el VIH-1. Los aspectos fundamentales de la CV se muestran en las tablas 3-5 y 3-6.

Carga viral ultrasensible

En la actualidad, más del 90% de las personas en tratamiento antirretroviral presentan una CV < 50 copias/mL. Determinar la carga viral hasta 1 copia/mL de forma fiable permitiría conocer el grado de replicación residual en personas con CV < 50 copias/mL, lo que a su vez permitiría comparar la capacidad de distintos tratamientos antirretrovirales (o la intensificación de los mismos) para inhibir dicha replicación residual. Es de esperar que reducciones de la replicación residual por debajo de 50 copias/mL se asocien a un menor grado de evolución viral, lo que dificultaría el escape viral y contribuiría a incrementar las posibilidades de erradicar la infección por VIH. Un bloqueo completo de la replicación residual podría contribuir a la reducción del reservorio viral. Aunque son extremadamente útiles para la investigación, estos ensayos no están disponibles ni han sido validados para aplicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Masciotra S, Luo W, Youngpairaj AS, et al. Performance of the Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo Rapid Test with specimens from HIV-1 seroconverters from the US and HIV-2 infected individuals from Ivory Coast. *J Clin Virol.* 2013;58(Suppl 1):e54-8.
2. Pou C, Codoñer FM, Thielen A, Bellido R, Pérez-Álvarez S, Cabrera C, Dalmau J, Curriu M, Lie Y, Noguera-Julian M, Puig J, Martínez-Picado J, Blanco J, Coakley E, Däumer M, Clotet B, Paredes R. HIV-1 tropism testing in subjects achieving undetectable HIV-1 RNA: diagnostic accuracy, viral evolution and compartmentalization. *PLoS One.* 2013 Aug 1;8(8):e67085. doi:10.1371/journal.pone.0067085. Print 2013.
3. Swenson LC, Cobb B, Geretti AM, Harrigan PR, Poljak M, Seguin-Devaux C, Verhofstede C, Wirten M, Amendola A, Boni J, Bourlet T, Huder JB, Karasi JC, Zidovec Lepej S, Lunar MM, Mukabayire O, Schuurman R, Tomazic J, Van Laethem K, Vandekerckhove L, Wensing AM; International Viral Load Assay Collaboration. Comparative performances of HIV-1 RNA load assays at low viral load levels: results of an international collaboration. *J Clin Microbiol.* 2014 Feb;52(2):517-23. doi: 10.1128/JCM.02461-13.
4. Swenson LC, Dong WW, Mo T, Demarest J, Chapman D, Ellery S, Heera J, Valdez H, Poon AF, Harrigan PR. Use of cellular HIV DNA to predict virologic response to maraviroc: performance of population-based and deep sequencing. *Clin Infect Dis.* 2013 Jun;56(11):1659-66.
5. Tu E, Swenson LC, Land S, Pett S, Emery S, Marks K, Kelleher AD, Kaye S, Kaiser R, Schuelter E, Harrigan R; MARCH Laboratory Group and the MARCH Study Group. Results of external quality

Tabla 3-5. Propiedades de la carga viral

La CV plasmática total es la resultante del equilibrio dinámico entre los distintos compartimentos celulares y orgánicos y reservorios virales; está compuesta por las distintas variantes virales que predominan sucesivamente en función de la presión selectiva ambiental. El comportamiento de la CV en cada compartimento orgánico (riñón, semen, SNC, ganglio) es distinto

Sólo un 2 % de viriones presentes en un individuo infectado por el VIH se encuentran en el plasma

El descenso de la CV plasmática tras instaurar terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) consta de tres fases, lo cual refleja la contribución dinámica de los distintos compartimentos celulares y del efecto del tratamiento en cada uno de ellos.

No es posible descartar replicación residual persistente en pacientes con CV indetectable, por lo que una CV indetectable en un paciente en tratamiento únicamente indica que, si existe dicha replicación residual, el ensayo que se está utilizando no la detecta. No se debe hablar de CV «negativa», sino de CV «indetectable».

Los valores de CV se correlacionan con el riesgo de transmisión viral. Una CV indetectable de forma mantenida se asocia a una gran reducción de la transmisión de la infección por VIH.

Es fundamental mantener una CV indetectable en mujeres embarazadas, independientemente de la vía de parto elegida

Factores colaterales a la infección por el VIH, como infecciones agudas, procesos febriles o inmunización, pueden causar ascensos significativos de la CV; por ello no es recomendable determinar la CV durante o poco después de infecciones agudas o inmunizaciones

En un paciente correctamente tratado y con CV suprimida pueden existir incrementos transitorios de CV generalmente inferiores a 0,5 log (denominados blips). Los blips no incrementan el riesgo de fracaso virológico ni se asocian a mayor progresión clínica, por lo cual no deben llevar al clínico a modificar el tratamiento

Las determinaciones de CV son reproducibles, aunque existe variabilidad intraensayo e intrapersonal. Se consideran significativos cambios mantenidos en CV plasmática superiores a 0,5 log (0,2 log por la variabilidad intraensayo, más 0,3 log por la variabilidad que presentan los pacientes estables)

Cada método de detección y, fundamentalmente, cada generación de técnicas de detección de CV posee un rango dinámico de detección fuera del cual los valores pierden su fiabilidad

Para una misma muestra, los resultados de CV obtenidos mediante los distintos métodos comerciales suelen ser ligeros pero sistemáticamente distintos; por ello es recomendable utilizar siempre el mismo método en el seguimiento de cada paciente

Existen otros métodos de cuantificación del VIH-1, como el ADN proviral o el cultivo viral, pero no tienen aplicabilidad directa en el seguimiento clínico

Las técnicas de CV están optimizadas para detectar el subtipo B del Grupo M del VIH-1 (el predominante en Europa y EEUU). Actualmente todos los métodos de CV pueden detectar los subtipos A, C, D, E, F y G, aunque con menor fiabilidad. EL NASBA detecta, además, el subtipo J y las formas recombinantes CRF01-AE, CRF02-AG. Las técnicas de CV comercializadas disponibles en la mayoría de los laboratorios no detectan los Grupos N y O del VIH-1, ni tampoco el VIH-2

Tabla 3-6 . Características principales de los métodos comerciales de CV más usados

Nombre comercial	<i>Amplicor HIV-1 Monitor</i>	<i>TaqMan® HIV-1 Test, v2.0</i>	<i>VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assay</i>	<i>Nuclisens EasyQ HIV-1 v2.0</i>
Casa comercial	Roche	Roche	Siemens	Biomérieux
Técnica	RT-PCR	RT-PCR	bDNA	NASBA
Fundamento técnico	• Conversión de ARNv a ADNv • Amplificación del ADNv por PCR • Hibridación del ADNv a primers en pocillos • Marcado con conjugado de avidina • Lectura de reacción colorimétrica	• Conversión de ARNv a ADNv • Amplificación del ADNv por PCR • Hibridación de sondas TaqMan • Lectura de reacción colorimétrica (FRET)	• Unión del ARNv a primers en pocillos • Unión del ADN ramificado al ARNv • Unión de la FA a las ramas del ADN ramificado • Reacción colorimétrica FA- dióxido de xetano • Lectura reacción colorimétrica	• Extracción magnética Boom® • Conversión de ARNv a ADN mediante síntesis de híbridos ARN-ADN • Amplificación de ADN por PCR isotérmica • Unión del ADNv a cebadores en pocillos • Marcado con conjugado de avidina • Lectura de reacción colorimétrica
Incluye PCR	Sí	Sí	No	Sí
Región del genoma amplificada	Gag	Gag & LTR	Pol	Gag
Rango dinámico	50-750.000 c/mL	20-10.000.000 c/mL	50-500.000 c/mL	10-10.000.000 copias/mL
Especificidad	>99.85%	100%	>99.5%	>99.7%
Subtipo amplificado	Todos los del grupo M y O	Todos los del grupo M y O	Grupo M: A a G	A, B, C, D, F, G, H, J, CRF01_AE, CRF02_AG
Anticoagulante	EDTA/ACD	EDTA/ACD	EDTA/ACD	EDTA/ACD/Heparina
Envío de la muestra	Plasma congelado en hielo seco	Plasma congelado en hielo seco	Plasma congelado en hielo seco	Plasma congelado en hielo seco

Capítulo 4

Historia natural de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1. Clasificación y criterios diagnósticos

José M^a Miró, Juan Ambrosioni,
Sonsoles Sánchez-Palomino, Florencia Etchevery, Montserrat Plana

Introducción
Historia natural de la infección por el VIH-1

Diagnóstico y clasificación de la infección por VIH-1 y 2 y criterios de sida para vigilancia epidemiológica

INTRODUCCIÓN

Los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se describieron en los años 1981-1982. Se trataba de una nueva enfermedad que conducía a una inmunodeficiencia global y que se complicaba con determinadas infecciones oportunistas (como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, PCP) o neoplasias (como el sarcoma de Kaposi o los linfomas primarios del sistema nervioso central o difusos de células B). El agente causal, un retrovirus de la familia de los lentivirus, actualmente denominado virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se identificó en 1983. Tres años más tarde se identificaba el VIH-2. Las diferencias entre los dos superan el 40% de sus secuencias genéticas. Dentro de cada uno de ellos hay varios grupos con diferencias $\geq 30\%$. Los cuatro grupos del VIH-1 se denominan M, N (descrito en 1998), O (descrito en 1990) y P (descrito en 2009) y dentro del M (responsable de la mayoría de infecciones) se han identificado al menos 9 subtipos (A-D, F-H, J, K; subtipos A1-A4 y F1, F2) , más de 60 formas recombinantes circulantes locales (CRFs) con diferencias $\geq 15-20\%$ y numerosas formas recombinantes circulantes únicas (URFs). En los países occidentales el subtipo B es el mayoritario y a nivel mundial probablemente lo sea el C (50% de la epidemia global) que también es el más fácilmente transmisible por vía sexual, seguido por las formas recombinantes y el subtipo A. Los grupos N, O y P siguen bastante confinados en Camerún. Los grupos M y N se han transmitido a partir de chimpancés y el O, y probablemente el P, a partir de gorilas. La transmisión del grupo M pudo producirse a principios del siglo XX, alrededor de 1908 (entre

1884 y 1924). El VIH-2, del que se han identificado 9 grupos (A-I) muy probablemente se transmitió a partir de macacos (*Sooty mangabeys*) y también permanece relativamente confinado en África occidental.

En pocos años, la infección por el VIH-1 se convirtió en una pandemia y en la causa más frecuente de mortalidad, al menos en el segmento etario entre los 20 y los 40 años. Ya en 1984, cuando pudo disponerse de tests diagnósticos para detectar la presencia de infección (detección de anticuerpos), se estableció claramente que el VIH-1 era el agente causal del sida y que se trataba de una enfermedad de evolución lenta (promedio de 7-10 años) antes de desembocar en una inmunodeficiencia severa y global (aunque de predominio de la inmunidad celular) que se complicaba con infecciones y/o neoplasias «oportunistas» que solían conducir a un desenlace uniformemente fatal en menos de 1-2 años, a partir de aquel momento. También desde el primer momento llamó la atención la paradoja de que una inmunodeficiencia progresiva coexistía con una hiperactivación crónica del sistema inmunitario y un estado inflamatorio crónico que ahora sabemos que son los mejores marcadores para predecir la progresión de la enfermedad. La infección por VIH-1 es básicamente una enfermedad de transmisión sexual, aunque pueda transmitirse también por vía parenteral (contactos directos con sangre o trasplante de tejidos u órganos infectados) o maternofetal (sobre todo durante el parto o a través de la lactancia materna). La tasa de transmisión (parejas heterosexuales serodiscordantes) es de 1-2 por mil coitos, oscilando entre prácticamente 0 y 8, dependiendo de la carga viral. Es similar, independientemente que el miembro infectado de la pareja sea el hombre o la mujer. Si la carga viral del miembro de la pareja infectado es indetectable, la probabilidad de transmisión es prácticamente nula.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1

El paradigma clásico es una primoinfección o infección aguda (sintomática o asintomática) seguida de un largo periodo (promedio de 7-10 años) clínicamente silente o solo con complicaciones menores (que a menudo no se identifican como relacionadas con el VIH-1) hasta que aparece alguna de las infecciones o neoplasias oportunistas aceptadas como definitorias de sida (Tabla 4-1). Durante la infección aguda, la concentración de virus libre (infeccioso o no) circulante es muy elevada para, a las pocas semanas o meses, alcanzarse una situación de equilibrio (*set point*) que suele oscilar entre las 10.000 y las 200.000 copias de ARN del VIH-1/mL de plasma (carga viral). La cifra de linfocitos T CD4+ circulantes (que normalmente oscila entre 600 y 1.200 células/ μ L) suele experimentar un descenso moderado durante la infección aguda y luego más paulatino (promedio de 50 céls/año) (Fig. 4-1). Los eventos oportunistas suelen aparecer (con excepciones) cuando la cifra cae por debajo de 200 céls/ μ L y sobre todo cuando cae por debajo de 100 y más todavía por debajo de 50 céls/ μ L (Fig. 4-2).

El nuevo paradigma podría ser considerar a la infección por el VIH-1 como la historia de «dos» infecciones. La primera o infección aguda, ocasiona una depleción muy rápida, masiva y difícilmente reversible de los linfocitos T CD4+ memoria/efectores de las mucosas en general y

Tabla 4-1. Situaciones clínicas diagnósticas de sida para adultos y adolescentes (> 6 años). Contiene las 23 categorías aceptadas en las clasificaciones de 1986 y 1987 y las tres nuevas de la clasificación de 1993. Se han mantenido sin cambios en la clasificación del 2008 y con pocos cambios en la del 2014

1.	Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2.	Candidiasis esofágica
3.	Carcinoma de cérvix invasivo*
4.	Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
5.	Criptococosis extrapulmonar
6.	Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
7.	Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes
8.	Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)
9.	Encefalopatía por VIH
10.	Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad
11.	Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
12.	Isosporidiasis crónica (> 1 mes)
13.	Sarcoma de Kaposi
14.	Linfoma de Burkitt o equivalente
15.	Linfoma inmunoblástico o equivalente
16.	Linfoma cerebral primario
17.	Infección por <i>M. avium-intracellulare</i> o <i>M. kansasii</i> diseminada o extrapulmonar
18.	Tuberculosis pulmonar*
19.	Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
20.	Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
21.	Neumonía por <i>P. jiroveci</i>
22.	Neumonía recurrente*
23.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
24.	Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> diferentes de <i>S. typhi</i>
25.	Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad
26.	<i>Wasting syndrome</i>

Notas: Para niños menores de 6 años no son aplicables las categorías 3, 18 y 22 y hay que añadir la categoría de «Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes, exceptuando la salmonelosis», lo que hace un total de 24 categorías.

*Categorías clínicas incorporadas en la clasificación de 1993. Se acepta el diagnóstico de presunción o definitivo para todas las categorías solo con fines de vigilancia epidemiológica.

de la mucosa intestinal en particular (GALT) principalmente, pero no exclusivamente, por un mecanismo citolítico directo del virus. La segunda, o infección crónica, es la historia de un sistema inmunitario «herido» que a pesar de conservar unas reservas prácticamente intactas va «muriendo lentamente» no exclusivamente por las heridas de la infección aguda ni, en gran

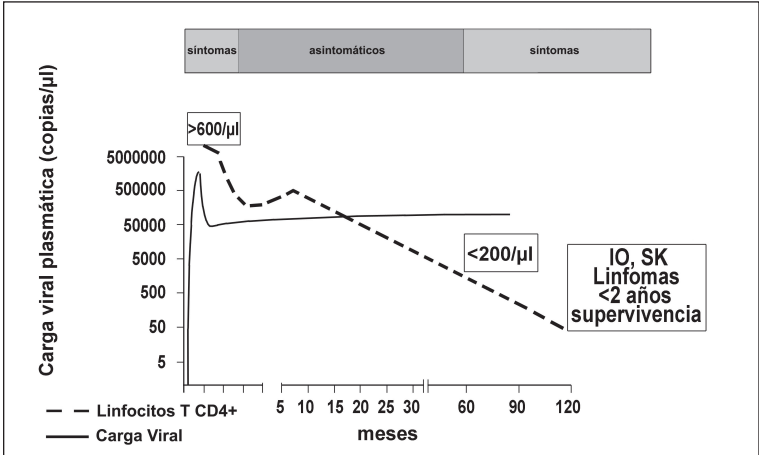


Fig. 4-1. Esquema de las manifestaciones clínicas y evolución de la carga viral plasmática y la cifra de linfocitos CD4+/ μ L. IO = infecciones oportunistas. SK = sarcoma de Kaposi

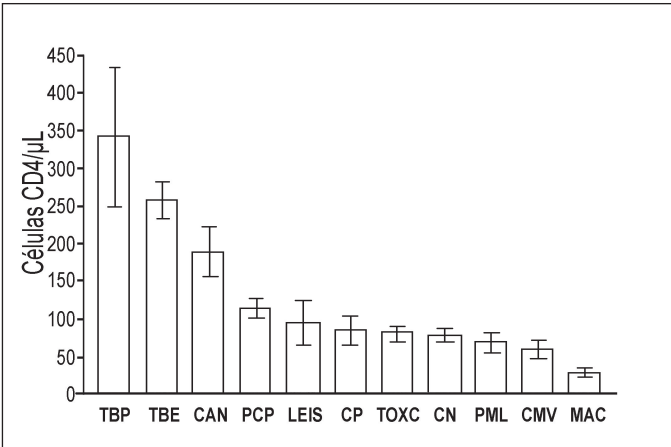


Fig. 4-2. Recuento de linfocitos CD4+/ μ L de sangre (media $\pm$ SEM) en el momento del diagnóstico de las infecciones oportunistas

Notas: TBP: tuberculosis pulmonar. TBE: tuberculosis extrapulmonar. CAN: candidiasis esofágica. PCP: Neumonía por *P. jiroveci*. LEIS: Leishmaniasis. CP: Cryptosporidiasis. TOXC: toxoplasmosis cerebral. CN: criptococosis. PML: leucoencefalopatía multifocal progresiva. CMV: enfermedad por citomegalovirus. MAC: infección por *M. avium-complex*

medida, por mecanismos directamente relacionados con la propia infección viral. Afortunadamente, como en la actualidad las guías recomiendan el inicio del tratamiento anti-retroviral de forma inmediata independientemente de la cifra de linfocitos CD4, las formas avanzadas del VIH (*late presenters*) son cada vez menos frecuentes.

Infección aguda o primaria por el VIH-1

Desde un punto de vista clínico, la infección aguda puede ser asintomática (30%) o sintomática (70%) aunque los síntomas a veces solo se identifican de forma retrospectiva a través de una anamnesis dirigida. Cuando la infección es sintomática asemeja un síndrome gripal con adenopatías y *rash* cutáneo o una mononucleosis infecciosa aguda (Tabla 12-1). Este cuadro clínico suele aparecer a los pocos días o semanas del contagio y se autolimita o responde a un tratamiento sintomático en pocos días. Ocasionalmente, se asocia a complicaciones graves como una meningoencefalitis, una polineuropatía o una inmunodeficiencia severa transitoria que puede predisponer a infecciones oportunistas. En la actualidad el uso de la profilaxis pre-exposición (PrEP) con antirretrovirales puede modificar las manifestaciones clínicas de la infección aguda por el VIH, el diagnóstico serológico y en determinadas circunstancias favorecer la infección por cepas de VIH resistentes al tenofovir o la emtricitabina (FTC).

Por detrás de este cuadro clínico banal, no identificado o simplemente inexistente están ocurriendo fenómenos a nivel molecular, celular y de órgano o sistema que alterarán profundamente, y en parte de forma irreversible, el sistema inmunitario. La mayor parte de infecciones por VIH-1 se transmiten por vía sexual (vaginal o anal) aunque el VIH-1 también puede transmitirse por contacto directo con sangre (transfusiones y otros derivados hemáticos, órganos o tejidos trasplantados contaminados, compartir jeringuillas) o por vía materno-fetal (fundamentalmente durante el parto o la lactancia materna). La transmisión sexual es la mejor conocida a través de estudios muy detallados en humanos y sobre todo en primates (macacos) que se infectan por el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS). Tras depositarse un inóculo de virus libre o asociado a células (en cuyo caso basta con un inóculo 100 veces inferior), las células epiteliales no se infectan. No expresan receptores CD4 ni DC-SIGN pero sí expresan CCR5 y el receptor Gal Cer, que facilitan la traslocación rápida (< 4 horas tras el contacto) de los virus libres y del que han excretado las células infectadas tras unirse a la superficie externa del epitelio. Además actúan como filtro que impide el paso de los virus CXCR4. La mayoría de las veces, la infección se produce por una cepa única CCR5 o por unas pocas, que infecta un linfocito T CD4+ memoria/efector en reposo. La capacidad replicativa de este virus condicionará el «*set point*» en el futuro. Si la infección se produce por varios virus, el «*set point*» acostumbra a ser más elevado. Si ha pasado algún virus CXCR4, la abundancia del ligando fisiológico SDF puede impedir la infección de células que expresan el correceptor CXCR4. Durante los primeros 1 a 3 días, la infección predomina en células en reposo, es escasamente productiva y no es capaz de sostener una diseminación. Ésta es posiblemente una de las pocas ventanas de oportunidad para la resistencia o inmunidad natural o para una hipotética vacuna preventiva. El VIH es capaz de infectar los macrófagos y evadir los mecanismos de inmunidad natural al no acti-

var los llamados patrones moleculares asociados a patógenos. En modelos animales, niveles bajos pero sostenidos de anticuerpos neutralizantes previenen la infección sobre todo si esta es monoclonal u oligoclonal, como casi siempre sucede. Entre los días 4 y 5, la producción local de virus aumenta, posiblemente al reclutarse linfocitos T CD4+ memoria/efectores activados que son mucho más productivos. Se inicia la diseminación hacia todos los órganos linfáticos cuyo pico ocurre entre los días 6 y 10, que se corresponde con el pico de carga viral en sangre periférica y que puede alcanzar varios millones de copias por mL de plasma. A los 8 días se puede ya detectar ARN en LCR y signos inflamatorios en tejido cerebral. La diseminación hacia los órganos linfáticos se produce como virus libre, linfocitos CD4+ infectados y células dendríticas con virus adheridos a través del receptor DC-SIGN. Las células dendríticas probables-

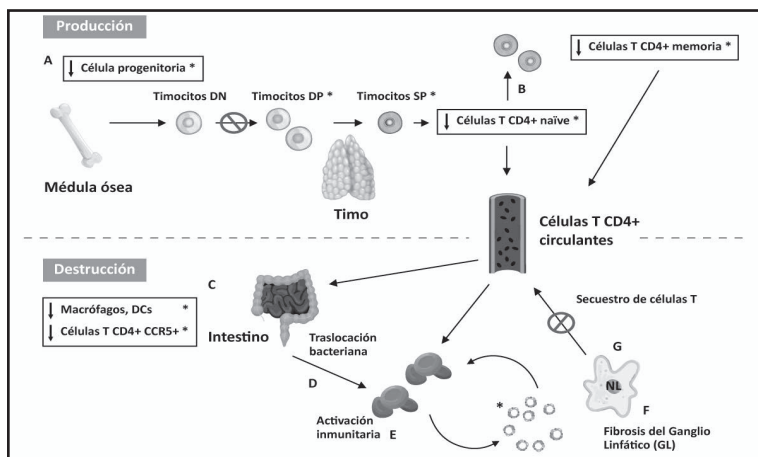


Fig. 4-3. Mecanismos implicados en la depleción de linfocitos T CD4. La disminución de las células T CD4+ en la infección por VIH-1 puede ocurrir como resultado de una infección directa (*) y la muerte de las células T CD4+ o de mecanismos indirectos. La infección por el VIH-1 se ha asociado con la disminución de la producción de células progenitoras CD34+ en la médula ósea (A), la reducción de la proliferación de timocitos y la infección directa de los timocitos CD4+, lo que da lugar a una reducción del número de emigrantes tímicos recientes (TREC) y de células T naíves CD4+. Además, el VIH-1 infecta directamente las células T CD4+ memoria de la circulación, aunque con una baja frecuencia (B). Al mismo tiempo, hay un agotamiento significativo de las células T CD4+ de la mucosa digestiva (por la infección directa de las células T CD4+ CCR5+ y CD4+CCR5-), las células dendríticas y los macrófagos (C). Esto puede comprometer la integridad de la barrera de la mucosa, lo que conduce a un aumento de la traslocación bacteriana de la luz intestinal (D). Los altos niveles de activación inmunológica (E) aumentan la proliferación y la muerte de las células T CD4+ y CD8+, lo que se asocia con la fibrosis de los ganglios linfáticos (GL) (F) y el secuestro de células T en el GL (G). Timocitos DN (doble negativo); DP (doble positivo); SP (simple positivo).

Nota: Modificado de: Evans VA, Cameron PU, Lewin SR. Human thymic dendritic cells: regulators of T cell development in health and HIV-1 infection. Clin Immunol. 2008 Jan;126(1):1-12. Epub 2007 Oct 3. PMID: 17916443.

te juegan un papel crucial desde el primer momento. En su labor de *vigilancia* entran en contacto con el VIH-1 muy precozmente. Lo habitual es que lo reconozcan como un *intruso* y que lo trocean para, más tarde, en el tejido linfático, presentarlo a los linfocitos T y B. Además, pueden soportar una replicación activa sin citolisis y pueden transportarlo adherido a su superficie o, tras interiorizarlo, actuar como un *caballo de Troya*. Hacia los días 13 a 28, se inicia el descenso de la carga viral plasmática que será paulatino a lo largo de semanas o meses, hasta alcanzar una situación de equilibrio dinámico y estable para un mismo paciente, pero muy variable de unos pacientes a otros. Este control parcial se debe en gran parte a la actividad citotóxica celular específica CD8 (CTL) que es escasa y tardía («*too late, too little*») para impedir la diseminación a partir de la infección local de la submucosa. La respuesta CTL y su especificidad en la infección aguda son los mejores predictores del ulterior *set-point* viral y de la rapidez con que se perderán los linfocitos CD4+. Para entender lo que ha ocurrido en el sistema inmunitario entre los días 6 y 10 después de la infección, hay que revisar los mecanismos implicados en la producción y depleción de linfocitos T CD4 (Fig. 4-3). La depleción de linfocitos T CD4 en la infección por el VIH ocurre tanto como consecuencia de la infección directa y muerte de las células CD4 como por mecanismo indirectos. La infección por el VIH se ha asociado a una producción alterada de células progenitoras CD34 en la médula ósea (a), una proliferación reducida de timocitos y una infección directa de timocitos CD4 hecho que conlleva una cifra reducida de emigrante tímicos recientes y de linfocitos T CD4 naïve. Además, el VIH es capaz de infectar lo linfocitos CD4 memoria circulantes (b). En paralelo, se produce una pérdida muy significativa de las células CD4 en mucosas (por infección directa de células CD4 tanto CCR5+ como CCR5-), células dendríticas (CD) y macrófagos (MØ) (c). Este fenómeno compromete la integridad de la barrera mucosa y provoca un incremento en la translocación bacteriana desde el lumen intestinal (d). Este hecho induce un incremento de los niveles de activación inmune (e), que produce a su vez más proliferación y muerte de linfocitos T CD4 y CD8 fenómeno que se ha asociado además a un incremento de la fibrosis en ganglios linfáticos (f) así como a un atrapamiento de los linfocitos T en lo ganglios linfáticos.

El VIH-1 saltó al hombre muy probablemente a partir del chimpancé (VIScpz), especie en la que produce una infección no patógena, salvo un ligero incremento de la mortalidad en algunas especies salvajes o de los gorilas para los grupos O y P. Probablemente, el salto ocurrió en 4 ocasiones diferentes (grupos M, N, O y P). El VIH-2 saltó al hombre, al menos en 8 ocasiones, a partir de los macacos africanos (VISsm, VISagm), por otra parte, en los que también produce una infección que no es patógena. Por el contrario cuando se infecta un macaco asiático (*Rhesus*) se produce una rápida evolución a inmunodeficiencia, eventos oportunistas y muerte del animal. Curiosamente, todos los fenómenos que hemos descrito asociados a la infección aguda son comunes en las infecciones patógena y no patógena (Tabla 4-3). Las únicas diferencias son, en primer lugar, que el porcentaje de linfocitos CD4+ que expresan CCR5 en los monos, en lugar de acercarse al 80%, no sobrepasa el 5%. En consecuencia, aunque se destruyan prácticamente todos los linfocitos T CD4 que lo expresan, la destrucción en términos absolutos es considerablemente inferior y además, las células memoria son capaces de perder el receptor CD4, lo que las vuelve resistentes a la infección al tiempo que conservan sus funcio-

nes. En segundo lugar, la infección de los *Sooty mangabeys* por el VIS no produce una destrucción indirecta del epitelio intestinal y de otras mucosas y respeta algunos subtipos de CD4 como los que llevan el marcador Th17. Estas células producen la interleucina IL-17 que se cree fundamental para el control de las infecciones, sobre todo a nivel de las mucosas. La respuesta citotóxica (CTL), que ha sido tardía y escasa para prevenir la diseminación en los primeros días de la infección, aparece a partir de los días 14 a 28 y es la responsable principal de reducir la carga viral plasmática hasta que se alcanza un punto de equilibrio (*set-point*). El 70% de la respuesta va dirigida a epítomos de los genes gag y tat siendo más importante que vaya dirigida a epítomos dominantes que su magnitud y amplitud. La funcionalidad de estas células citotóxicas (CD8) está alterada al faltarles el estímulo de los linfocitos CD4 específicos por lo que su capacidad de proliferación y de secreción de perforinas y granzima está alterada. Los anticuerpos neutralizantes presentes en un porcentaje relativamente importante de pacientes a partir de los 6-12 meses de haberse producido la infección, probablemente juegan un papel escaso para fijar el *set-point* con títulos bajos para el virus actual y virus autólogos y con gran capacidad de escape por parte del virus. El resto de anticuerpos pueden ser muy útiles para el diagnóstico (su presencia es el marcador más sensible de la presencia de infección activa aunque los niveles de

Tabla 4-3. Diferencias entre la infección por el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV) no patógena (en sus huéspedes naturales) como los «*sooty mangabeys*» (sm) y el mono verde africano (agm) o patógena (macaco *rhesus*) y la infección por VIH-1 en el hombre.

Virus	SIVagm SIVsm	SIV	VIH-1
Huésped	« <i>Sooty mangabeys</i> »	<i>Macaco rhesus</i>	Hombre
Destrucción masiva de TCD4+ m/e CCR5+ en mucosas			
%	+	+	+
Absoluta	-	+	+
Destrucción TCD4+ Th17+	-	+	+
Enteropatía/traslocación bacteriana	-	+	+
Activación inmune crónica	-	+	+
CV plasmática elevada	+	+	+
Pérdida progresiva TCD4+ plasmáticos	-/+	+	+
Lenta capacidad para frenar la activación (Tregs y otros)	+	-	-

Notas: m/e= memoria/efectores. CV = carga viral. T = linfocitos T. Tregs = linfocitos T reguladores

replicación viral puedan ser muy bajos o casi inexistentes) pero contribuyen poco a modular la patogenia de la infección.

Para que el VIH pueda infectar las células humanas ha tenido que evolucionar y adaptarse, a veces pagando un precio, para antagonizar al menos 4 diferentes factores de restricción celular que son el TRIM 5 α , la APOBEC-3G (y también 3F, 3H y 3B), la SAMHD1 y la TETHERIN. Por el mismo orden, los mecanismos de acción son acelerar la decapsidación, interferir en que la transcripción inversa pueda realizarse o acabe con un cADN proviral viable o impedir que los viriones salgan de la célula. Para contrarrestar estos mecanismos de interferencia celular, el virus ha tenido que incorporar nuevos genes regulatorios como en Vif, el Vpr o el Vpu o que la presión del virus genere polimorfismos en las proteínas del huésped que los inhabilita como factores de restricción.

Finalmente, el perfil genético del huésped, sobre todo en la región HLA, que es la que modula cómo se presentan los antígenos, puede explicar un 10- 15% de la variabilidad del *set-point*, siendo favorables los portadores del HLA-B*5701 (en caucásicos), HLA-B*5703 (en africanos) y un polimorfismo en la región HLA-C y en menor medida otros 4 polimorfismos, 4 alelos (HLA-A*3201, HLA-B*1302, HLA-B*2705 y HLA-B*3502- deletéreo), ser homocigoto para el *locus* HLA clase I y tres variantes genéticas: CCR5- Δ 32 heterocigoto (ser homocigoto protege de la infección), CCR5 variante P1 (es deletéreo) y CCR2 variante V64I. Factores poblacionales (sexo, edad y otros) explican otro 7% de la variabilidad interindividual. El escape de la actividad CTL a los epítomos presentados por estos individuos tiene un coste importante en capacidad replicativa. De hecho, el VIH tiene multitud de mecanismos mediados o no por mutaciones, para escapar a la actividad CTL restringida por el HLA-I cuando sus antígenos son presentados en las células infectadas. De forma espontánea, menos del 1% de los pacientes infectados alcanza un *set-point* con cargas virales < 50 copias/mL (controladores de élite). Las razones son multifactoriales. Salvo los Δ CCR5 homocigotos, es poco probable que exista una resistencia natural a la infección, si bien existen al menos dos cohortes (una de prostitutas en Kenia y otra de hemofílicos en EEUU) con exposiciones repetidas y/o masivas y en las que la «resistencia natural» a la infección no puede explicarse ni por el azar ni por carecer de forma homocigota del correceptor CCR5 (Δ 32). La evolución sería también muy lenta en los Δ 32 heterocigotos y se ha especulado también que la hiperproducción de alguno de sus ligandos fisiológicos podría ser favorable. Hay una expansión de las células NK y de otros mecanismos de la inmunidad natural antes de la seroconversión que, en todo caso, es insuficiente para evitar la infección y la diseminación pero que puede modular su evolución. Un estudio reciente sugiere que el perfil genético del propio virus es más importante de lo que se creía y puede contribuir hasta en un 30% a fijar el *set-point*.

El aclaramiento «completo» del virus, en general durante un periodo transitorio, se ha descrito en niños, tras una infección perinatal aparentemente bien demostrada y en un pequeño porcentaje de adultos que han iniciado tratamiento antirretroviral de forma muy precoz tras la primoinfección. La interpretación de este fenómeno es dudosa. La infección por el VIH-2 puede tener cierto efecto protector sobre el VIH-1. Las superinfecciones por cepas diferentes son posibles y puede ser que se produzcan con cierta frecuencia. Posiblemente ocurran 1,5 veces cada

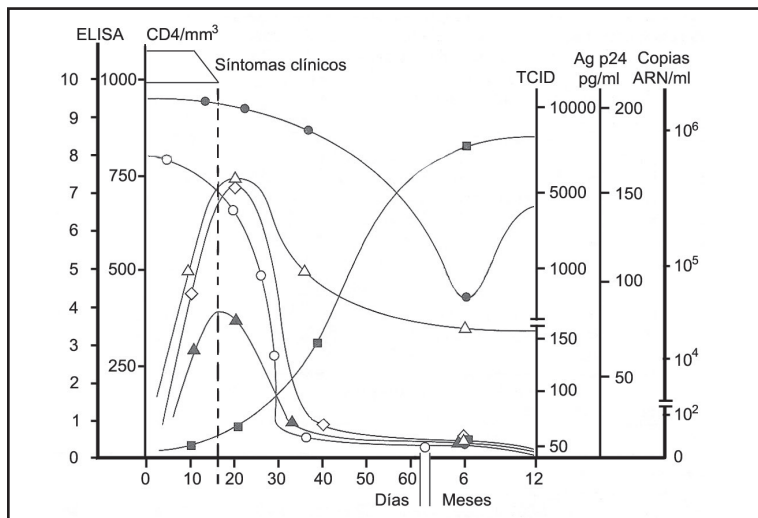


Fig. 4-4. a) Evolución de los diversos parámetros clínicos e inmunológicos durante la primoinfección por VIH a partir de los síntomas clínicos. $\square$ CD4/ μ l; $\circ$ Agp24 (pg/ml); $\diamond$ viremia plasmática (TCID/ml); $\blacktriangle$ viremia celular (TCID/ 10^6 PBMC); $\blacksquare$ título de anticuerpos de inmunoadsorción (ELISA) respecto al punto de corte; $\triangleleft$ viremia plasmática (copias ARN/ml medidas por PCR). La mayoría de partículas que se detectan no tienen capacidad infectiva.

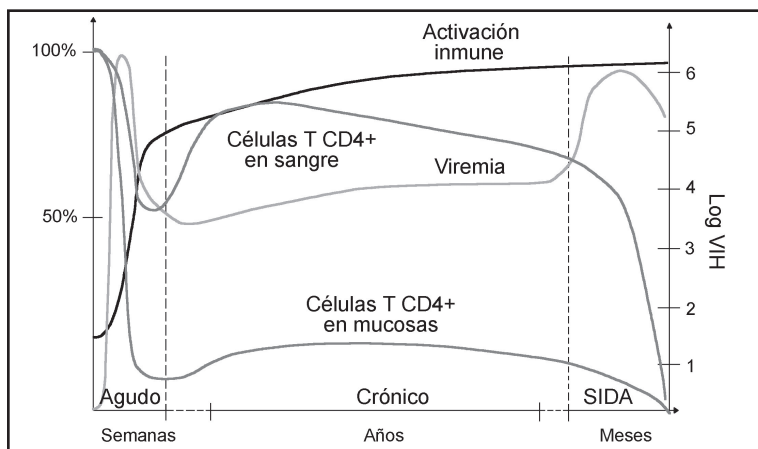


Fig. 4-4. b) Evolución a partir de la primoinfección por VIH en pacientes no tratados

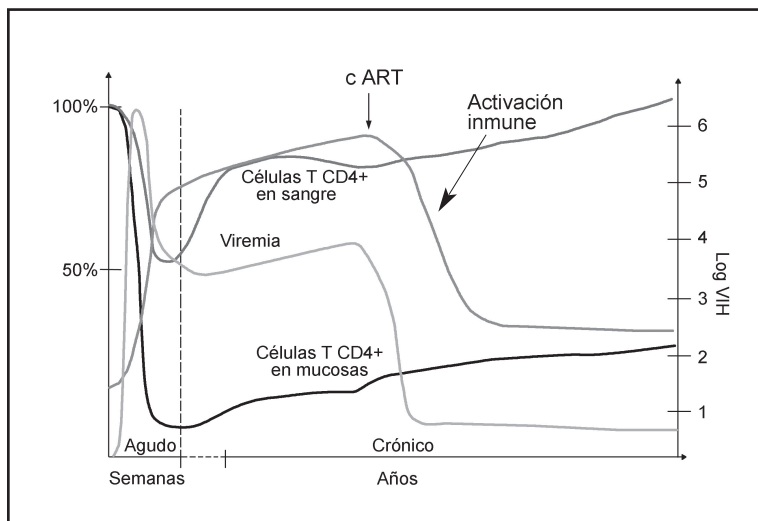


Fig. 4-4. c) Evolución a partir del momento de introducir un tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA)

Tabla 4-4. Marcadores de activación crónica del sistema inmune

- ☐ Activación policlonal de linfocitos B. Hipergammaglobulinemia
- ☐ Aumento del recambio (*turnover*) de linfocitos T, monocitos y NK
- ☐ Aumento de células T con fenotipo (ki67, CD71) de activación (CD38, HLA-DR)
- ☐ Aumento de la apoptosis de linfocitos CD4+ y CD8+
- ☐ Aumento de producción de niveles de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (β -2-microglobulina, neopterin, IL-2 soluble, proteína C reactiva (PCR), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) entre otras)

100 personas-año y pueden ocurrir intra e inter tipos. La figura 4-4a resume la evolución de diversos parámetros durante la infección aguda.

Infección crónica por el VIH-1

En la infección patógena (VIH-1 en el hombre), la fase aguda, en parte no excesivamente diferente a lo que sucede con otras infecciones virales agudas, supone una enfermedad intestinal (y de otras mucosas), el establecimiento de un nivel de proliferación viral en equilibrio dinámico.

co (*set-point*) y sobre todo el inicio de una hiperactivación crónica del sistema inmune que persistirá hasta el final (Tabla 4-4) y de una inflamación crónica y que es lo que mejor se correlaciona con la progresión de la enfermedad. La velocidad de progresión es muy variable de unos individuos a otros.

La hiperactivación crónica del sistema inmune no es (o al menos no es exclusivamente) una reacción homeostática a la depleción de linfocitos T CD4+ m/e CCR5+ que ha ocurrido en las mucosas (sobre todo la mucosa intestinal). Esta hiperactivación responde fundamentalmente a una estimulación antigénica crónica, en parte por el propio VIH-1 (directamente por infección de células permisivas) pero también a través de codificación de proteínas que pueden activar TLR como TLR7 o facilitar la emigración a las mucosas, donde serán destruidos a través de su unión con la integrina $\alpha 4 \beta 7$, pero quizás mayoritariamente por otros antígenos. La activación crónica de los linfocitos CD4+ se relaciona con su deplección (respuesta homeostática) y con la carga viral. La activación crónica de los linfocitos CD8+ se relaciona exclusivamente con la carga viral. Este fenómeno impedirá que se repleccionen las mucosas y que poco a poco se vaya depleccionando el compartimento central de células T CD4+ m/e que son fundamentales para la respuesta rápida a los antígenos de recuerdo (infecciones oportunistas y neoplasias). Al contrario de lo que ocurre en la fase aguda, la citolisis causada por la infección directa por el VIH-1 probablemente solo juega un papel secundario en la muerte de la mayoría de estas células. De hecho, solo una pequeña proporción está infectada. Un mecanismo de deplección de células CD4+ no infectadas pero con una infección abortiva, es la capacidad de las células de identificar fragmentos de ADN incompletos para proteínas celulares como la IFI16 que acabaría conduciendo a la muerte celular (*pyroptosis*) por un mecanismo diferente de la apoptosis clásica mediada por la caspasa 3. Respecto al propio VIH-1, su patrón de proliferación en el tejido linfático es diferente al de la fase aguda y más focal en lugar de difuso, posiblemente porque haya menos sustrato, (linfocitos CD4 activados capaces de sostener una infección altamente productiva a una distancia alcanzable por el virus). Respecto a antígenos microbianos que se hayan diseminado al romperse las barreras mucosas, se han detectado niveles elevados de LPS circulantes que se correlacionan bien con el estadio de la enfermedad, con la respuesta al tratamiento antirretroviral y con el grado de activación del sistema inmune medido por otros parámetros. El nivel de LPS también se correlaciona bien, como sería lógico pensar, con el nivel de ADN bacteriano medido como 16 S rADN. Estos productos bacterianos a través de una unión con los TLR-4 de los linfocitos efectores, promueven su activación, proliferación y muerte. No todos los hallazgos, como la activación de los linfocitos CD8 o el aumento de niveles de interferón- α , pueden explicarse por el LPS, por lo que hay que verlo como un marcador de la traslocación de otros productos microbianos. Estudios recientes parecen indicar que la hiperactivación de los linfocitos CD4+ se debe a la replicación del VIH y los fenómenos inflamatorios, que se asocian a la misma pero también a una respuesta homeostática, a su deplección (mediada por IL-7). Por el contrario, la hiperactivación de los linfocitos CD8+ podría deberse casi exclusivamente a la replicación del VIH.

Durante esta larga fase de infección crónica, los títulos de anticuerpos neutralizantes pueden

ser altos, pero tienen más actividad contra virus heterólogos o autólogos de semanas o meses previos que contra el virus autólogo reciente. Finalmente, la actividad CTL es poco potente y defectuosa y en lugar de reducir o modular la replicación viral, refleja el nivel replicación viral. Se han identificado anticuerpos neutralizantes de amplio espectro contra una amplia variedad de virus heterólogos de subtipos B y no B cuya administración pasiva se correlaciona con protección en animales de experimentación y con un descenso de la carga viral en humanos. Ello abre las puertas a la identificación de inmunógenos específicos y su posible incorporación a una vacuna. La presencia de anticuerpos neutralizantes contra virus heterólogos podría ser más frecuente de lo que se pensaba y se incrementa a lo largo de la evolución de la infección. En los individuos con títulos altos de anticuerpos neutralizantes, estos suelen ser policlonales y dirigidos contra varios epítopos (Fig. 4-4b). Podemos encontrar anticuerpos neutralizantes entre el 3 y el 30% de los pacientes infectados, dependiendo de cómo definimos la amplitud de la neutralización (6 especies diferentes o dos o más especies) y suelen aparecer a partir de los 10-30 meses de la primoinfección. Los pacientes infectados capaces de desarrollar un cierto grado de neutralización viral por anticuerpos tiene una menor diversidad viral. El TARGA, al reducir radicalmente la carga antigénica, hace que los títulos de anticuerpos neutralizantes, si los había, se vayan reduciendo.

Los portadores de HLA-B*5701, de un polimorfismo en la región del HLA-C y de otros 7 polimorfismos de regiones cercanas al locus HLA, progresan más lentamente. La influencia de los dos primeros es menor cuando se corrige por el *set-point*. El CCR5-Δ32 (heterocigoto) enlentece la progresión y la variante P1-627 TJC del propio CCR5, la acelera.

Por qué llegamos al sida

Podríamos definir el sida como aquella situación en la que el umbral de linfocitos T CD4+ m/e ha caído por debajo de un dintel (cuyo valor se desconoce), en las mucosas y otras localizaciones periféricas, para que no pueda haber una respuesta rápida y eficaz a los antígenos de recuerdo y, en consecuencia, puedan desarrollarse infecciones o neoplasias oportunistas *de novo* o como reactivación de infecciones latentes. Esta situación se correlaciona con un nivel de linfocitos T CD4+ en sangre periférica por debajo de 200 células/μL y sobre todo, por debajo de 50-100 células/μL.

A esta situación se llega probablemente por la influencia conjunta de varios fenómenos pero la infección directa por el VIH-1 de los linfocitos T CD4+ m/e del tejido linfático (compartimento central) seguirá jugando un papel central, sobre todo si el fenotipo viral cambia a dual trópico o CXCR4 trópico y es ahora capaz de infectar con mayor eficiencia los linfocitos T CD4+ del compartimento central con fenotipo memoria y ahora también con fenotipo *naive*. Además, y por motivos multifactoriales, las reservas tímicas se agotan, sobre todo en los pacientes con estadios más avanzados. De hecho, se ha demostrado que los progenitores de las células hemotopoyéticas pueden infectarse de forma productiva y latente y la fibrosis a nivel de los órganos linfoides secundarios puede impedir la repoblación, pero sobre todo crea una alteración estruc-

tural que dificulta su funcionamiento. La fibrosis del tejido linfático por depósito de colágeno condiciona una disrupción del llamado LTFRC (*lymphoid tissue fibroblastic reticular cell*). Posiblemente explica, al menos en parte, porqué el 20% de pacientes con respuesta virológica al TARGA no recupera la cifra de linfocitos CD4 y porqué en muy pocos pacientes la recuperación es completa. Probablemente explica, además, la pérdida de CD4 y CD8 *naïves* y su no recuperación en respuesta al TARGA, al impedirles el acceso local a la IL-7. El agotamiento del sistema inmune es un componente atenuante de su hiperactivación crónica asociada a una depleción de células T reguladoras (Tregs) (Fig. 4-4b).

Progresores lentos, controladores postratamiento antirretroviral (Post-Treatment Controllers [PTC])

El término de progresores lentos (LTNP) es un término clínico-inmunológico y su marcador es permanecer asintomáticos, no requerir TARGA y que la cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica persista elevada. Corresponde aproximadamente a un 5-15 %, pero que a los 10-15 años puede caer por debajo del 1%, del total de pacientes infectados que mantienen durante mucho tiempo cifras de CD4+ elevadas (puede marcarse un límite de 500 CD4/ μ L) durante periodos de tiempo prolongados sin tratamiento e independientemente de la carga viral. Por el contrario, el término «controlador de élite» (CE) es un término virológico que implica mantener cargas virales indetectables (en general < 50 copias/mL plasma) durante periodos prolongados sin tratamiento. Corresponde al 1% o menos del total de infectados. El 90% de los CE son también LTNP, pero el 10% restante sigue perdiendo linfocitos CD4+ a pesar de mantener una carga viral indetectable, lo que una vez más ilustra la importancia de la activación inmune, por mecanismos diferentes al propio VIH-1 para explicar, al menos en parte, la pérdida de linfocitos CD4+. En algunos estudios se ha establecido una categoría adicional denominada «controladores víricos» en la que la carga viral se mantiene entre 50 y 2.000 copias/mL sin necesidad de tratamiento, situación en la que podrían encontrarse alrededor de un 3% del total de pacientes. De hecho, se ha podido comprobar que los CE que pierden CD4 tienen un mayor grado de activación inmune que los que conservan su cifra de CD4. El control suele alcanzarse poco después de la infección aguda.

En líneas generales los CE están en una situación mucho más favorable que el resto de los infectados no tratados y en una situación igual o ligeramente peor respecto a varios parámetros virológicos e inmunológicos que los tratados con buena respuesta a largo plazo al tratamiento. La mayoría de los CE han padecido una infección aguda clínicamente asintomática, solo unos pocos están infectados por virus defectivos (Δ nef u otras alteraciones) y casi siempre el «responsable» es el huésped. En casi todos ellos (98%) se detecta viremia circulante cuando se utilizan técnicas lo suficientemente sensibles y en algunos se han aislado virus con capacidad replicativa conservada. En los controladores de élite, el origen de los virus se debe a una replicación activa en el tejido linfático, a una expansión clonal de células con infección remota (virus integrados) que circulan en sangre periférica y a una recirculación de células con infección

reciente. De nuevo resaltando la importancia del huésped, algunos perfiles genéticos están sobrerrepresentados como el HLA-B5701 y un gen próximo HCP5, el HLB27, el HLA-B5703, el Δ CCR5 heterocigoto o una hiperproducción del ligando del CCR5 MIP β/α ligado al gen CCL3L1. Respecto a la inmunidad adaptativa, la presentación de antígenos del VIH-1 a los CD8 es más efectiva cuando se hace a través de haplotipos HLA protectores y el funcionamiento de los CD8 es más eficaz. Los virus son igualmente capaces de escapar de la presión de los CTL pero pagan un precio superior en términos de pérdida de capacidad replicativa. Los virus con estas mutaciones son transmisibles pero las pierden si no hay presión selectiva como ocurre con las mutaciones de resistencia. Ante el estímulo antigénico, los CD8 proliferan más, secretan la misma cantidad de interferón γ pero más perforina y granzima B. En definitiva, los linfocitos CD8+ juegan un papel importante en el control espontáneo de la viremia. La mayoría no tienen actividad CD4 específica y la presencia de títulos altos de anticuerpos neutralizantes contra virus autólogos concurrentes es baja. Finalmente, salvo en el 10% que pierde CD4+ a pesar del control sin tratamiento de la carga viral, los marcadores de activación inmunológica son bajos pero por encima de los pacientes tratados que llevan años respondiendo al tratamiento. Un posible mecanismo es un aumento relativo de células Tregs (CD4+ CD25+) que modulan a la baja la actividad inflamatoria, reduciendo la activación y proliferación y la consiguiente destrucción de los CD4+ m/e. Los Tregs son células susceptibles a la infección directa por el VIH-1 y que están depleccionados en los progresores habituales. El tratamiento antirretroviral no cambia la cifra de linfocitos CD4+ pero reduce la activación inmunológica. El mejor pronóstico corresponde a los controladores de élite, seguidos por los controladores de la viremia y los LTNP. Algunos LTNP y CE pueden beneficiarse del tratamiento antirretroviral, sobre todo si pierden linfocitos CD4+ o son controladores virémicos.

El estado de LTNP, controlador virémico o CE no es permanente ni estable y un porcentaje importante de pacientes suele perderlo a lo largo del tiempo. El porcentaje es variable según los criterios que utilizamos para definir este estado. Aunque es controvertido, se tiende a recomendar TARGA en los CE.

Finalmente recientemente se han descrito los controladores postratamiento antirretroviral (PTC). Son individuos que iniciaron el TAR en la infección aguda y que posteriormente lo pararon, siendo capaces de controlar la replicación viral a niveles indetectables (CV<50 copias/mL) durante varios años. Estos individuos tienen un perfil completamente distinto a los controladores de élite (no tienen ni un perfil genético favorable ni una respuesta celular potente frente al VIH). El mecanismo de control parece relacionado con una respuesta innata muy potente mediada por células NK y linfocitos T CD8 gamma-delta, como se ha demostrado recientemente en la paciente de Barcelona que ha estado 15 años con carga viral indetectable sin TAR.

Evolución clínica de la infección por el VIH-1 antes del tratamiento antirretroviral (1996)

Cuando en la segunda mitad de los años 90 se empezó a disponer de métodos rutinarios para medir la carga viral plasmática (copias de ARN del VIH-1 por mL de plasma que pueden

Tabla 4-5. Riesgo de progresión hacia enfermedades que definen el sida, en función de los valores basales del recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral, en una cohorte de varones homosexuales en pacientes no tratados

<i>CD4 ≤ 200 células/μl</i>		<i>% sida</i>			
<i>Carga viral plasmática (copias/ml)^a</i>		<i>(Complicaciones que definen el sida)</i>			
<i>bDNA</i>	<i>PCR-TI</i>	<i>n</i>	<i>3 años</i>	<i>6 años</i>	<i>9 años</i>
≤ 500	≤ 1.500	0 ^b	-	-	-
501- 3.000	1.501-7.000	3 ^b	-	-	-
3.001-10.000	7.001-20.000	7	14,3	28,6	64,3
10.001-30.000	20.001-55.000	20	50,0	75,0	90,0
>30.000	>55.000	70	85,5	97,9	100,0

<i>CD4 201-350 células/μl</i>		<i>% sida</i>			
<i>Carga viral plasmática (copias/ml)^a</i>		<i>(Complicaciones que definen el sida)</i>			
<i>bDNA</i>	<i>PCR-TI</i>	<i>n</i>	<i>3 años</i>	<i>6 años</i>	<i>9 años</i>
≤ 500	≤ 1.500	3 ^b	-	-	-
501- 3.000	1.501-7.000	27 ^b	0	20,0	32,2
3.001-10.000	7.001-20.000	44	6,9	44,4	66,2
10.001-30.000	20.001-55.000	53	36,4	72,2	84,5
>30.000	>55.000	104	64,4	89,3	92,9

<i>CD4 > 350 células/μl</i>		<i>% sida</i>			
<i>Carga viral plasmática (copias/ml)^a</i>		<i>(Complicaciones que definen el sida)</i>			
<i>bDNA</i>	<i>PCR-TI</i>	<i>n</i>	<i>3 años</i>	<i>6 años</i>	<i>9 años</i>
≤ 500	≤ 1.500	119	1,7	5,5	12,7
501- 3.000	1.501-7.000	227	2,2	16,4	30,0
3.001-10.000	7.001-20.000	342	6,8	30,1	53,5
10.001-30.000	20.001-55.000	323	14,8	51,2	73,5
>30.000	>55.000	262	39,6	71,8	85,0

Notas. ^aLos datos del estudio MACS representan los valores plasmáticos del ARN-VIH obtenidos mediante el ensayo bDNA; los valores de la carga viral obtenidos mediante PCR-TI son siempre 2- 2,5 veces superiores a los conseguidos mediante el ensayo bDNA, según se ha indicado previamente. ^bExiste un número demasiado pequeño de pacientes en esta categoría para poder efectuar una estimación exacta del riesgo de sida.

corresponder o no a virus viables con capacidad replicativa conservada) se vio que la carga viral plasmática era el mejor marcador de pérdida de CD4 en sangre periférica, oscilando entre 30-80 células/μL, según que la carga viral estuviera por debajo de 500 copias de ARN/mL o por encima de 30.000 copias/mL (Tabla 4-5). Por ello, puede estimarse la probabilidad de progresión a sida según el recuento basal de linfocitos CD4+ en sangre y la carga viral plasmática. A los 6 años puede oscilar entre < 5% (CD4+ > 350 células/μl y CV < 500) y cerca del 100% (CD4+ < 200 células/μl y CV > 30.000). Estas estimaciones son ciertas para intervalos discretos de carga viral y niveles de CD4, pero para un paciente individual hay una gran variabilidad y los errores en la medición de la carga viral solo explican un 10% de la variabilidad de la caída de CD4 y quedaría por explicar el 90% restante por diferencias genéticas del huésped o de activación del sistema inmune.

Por otra parte, actualmente se recomienda TARGA en todo paciente desde el diagnóstico. El orden de aparición y la frecuencia de las infecciones y neoplasias oportunistas guarda una razonable relación con la cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica. No hace falta un deterioro excesivo para que se incremente el riesgo de tuberculosis (que en realidad es una infección que la mayoría de las veces se desarrolla en huéspedes inmunocompetentes). Por el contrario se precisa un deterioro muy severo para el desarrollo de infecciones como la neumonía por *P. jiroveci*, la encefalitis por toxoplasma, la retinitis por CMV o la infección diseminada por MAC que solo excepcionalmente se desarrolla en huéspedes inmunocompetentes. Para cada estrato de CD4, las frecuencias relativas de las diferentes infecciones oportunistas también dependen del área geográfica, de las condiciones socio-sanitarias del entorno y del estilo de vida del paciente, puesto que con frecuencia son reactivaciones de infecciones latentes.

Lo que actualmente denominamos eventos no-sida son también mucho más frecuentes en los pacientes con cifras muy bajas de linfocitos CD4+ pero no nos dimos cuenta de este fenómeno hasta que el TARGA restauró parcialmente el sistema inmune y alargó la supervivencia. En pacientes con cifras altas de linfocitos CD4+ y supervivencia que cada vez se acerca más a la de la población general, su frecuencia sobrepasa a la de los clásicos eventos definitorios de sida.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 Y 2 Y CRITERIOS DE SIDA PARA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Los sistemas de vigilancia definen los criterios para aceptar una infección por VIH-1 o 2, una clasificación por estadios de la enfermedad y una lista de enfermedades definitorias de sida. Separan tres grupos de edad: adultos y adolescentes mayores de 6 años, niños entre 12 meses y 5 años y niños menores de 12 meses. Para adultos, adolescentes y mayores de 6 años el diagnóstico de infección por VIH-1 para fines de vigilancia epidemiológica exigirá un *test* de laboratorio positivo. En la Tabla 4-7 puede verse la clasificación de estadios de 2014, que ahora van

Tabla 4-6. Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1 ó 2 para adultos y adolescentes (≥ 6 años) y para niños entre 12 meses y 5 años

Detección de anticuerpos:

Positividad de un método de despistaje (ej. *test* de ELISA) + positividad de un *test* de confirmación (ej. *western blot* o inmunoblot)

o

Detección del virus*:

Detección de ADN o ARN por PCR o de Agp24 o cultivo viral

Notas: Para vigilancia epidemiológica el diagnóstico se acepta si hay un documento de laboratorio o una nota en la historia clínica. *Un *test* negativo no descarta infección por VIH-1 o 2 si se han detectado anticuerpos

del 0 al 3 y un estadio desconocido y los criterios para cada uno de estos estadios. El estadio 0 indica infección precoz y consiste en una secuencia de resultados discordantes de infección por VIH en los que un resultado negativo o indeterminado precede a un resultado positivo. Los casos en los que no se dispone del recuento o porcentaje de CD4+ se clasifican como estadio desconocido.

Para niños entre 12 meses y 5 años se exige también la demostración de laboratorio de infección por VIH-1 (Tabla 4-6).

Finalmente, para niños menores de 12 meses cuya madre está infectada por el VIH-1 o VIH-2 o se desconoce, se clasifican como infectados si un test virológico (detección de ARN o ADN, Agp24 o cultivo) es positivo en dos muestras de fechas distintas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 2013; 11:877-83.
2. Climent N, Ambrosioni J, González T, et al. Immunological and virological findings in a patient with exceptional post-treatment control: a case report. *Lancet HIV.* 2022 Oct 27:S2352-3018(22)00302-2.
3. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1993; 328:327-35.
4. Saag MS. HIV Infection - Screening, Diagnosis, and Treatment. *N Engl J Med.* 2021; 384:2131-2143.
5. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2013; 8:311-7.
6. Sáez-Cirión A, Manel N. Immune Responses to Retroviruses. *Annu Rev Immunol.* 2018; 36:193-220.

Tabla 4-7. Clasificación en estadios¹ de la infección por VIH basado en la cifra o el porcentaje de CD4 específico de cada edad

Estadio	Edad en la fecha del test de CD4					
	< 1 año cél/s/μL	%	1-5 años cél/s/μL	%	≥ 6 años cél/s/μL	%
1	≥ 1.500	≥ 34	≥ 1000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

Notas: ¹El estadio se basa principalmente en el recuento de CD4; el recuento de CD4 tiene prioridad sobre el porcentaje y solo debe considerarse éste si no se dispone del recuento. Existen 3 situaciones en las que el estadio no se basa en esta tabla: 1) si se cumplen criterios de estadio 0, el estadio es 0 independientemente de los criterios de otros estadios (resultados de CD4 y diagnóstico de enfermedades oportunistas); 2) si no se cumple el criterio de estadio 0 y se han diagnosticado enfermedades oportunistas del estadio 3 (véase Tabla 4-1), el estadio es 3 independientemente del recuento de CD4; y 3) si no se cumplen los criterios de estadio 0 y no se dispone de información de los criterios 1 a 3, el estadio se clasifica como desconocido.

Capítulo 5

Farmacogenética y Farmacogenómica Microbioma intestinal

Francesc Vidal, Roger Paredes, Aleix Elizalde-Torrent

Introducción a la farmacogenética

Aplicaciones de la farmacogenética

Marcador genético predictivo de toxicidad

Marcadores genéticos en fase de investigación

El microbioma intestinal en la infección por VIH

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOGENÉTICA PRINCIPIOS BÁSICOS

Existe una amplia variabilidad interindividual en relación a la eficacia y a la toxicidad de un determinado medicamento. Las causas de esta variabilidad son múltiples y entre ellas se cuentan: a) los condicionantes fisiológicos (edad, sexo, raza, embarazo-lactancia) o patológicos (insuficiencia renal o hepática, otras comorbilidades) del propio individuo; b) las potenciales interacciones con otros fármacos administrados simultáneamente; y, c) los determinantes genéticos de la persona que recibe el medicamento.

En los últimos años se ha observado un interés extraordinario en estudiar la influencia que pueden tener los distintos determinantes genéticos del huésped en la respuesta a los medicamentos o, más concretamente, a sus principios activos: es lo que conocemos como «farmacogenética». Este término se ha sustituido, últimamente, por otro más amplio: «farmacogenómica», que incluye además el estudio de la capacidad de predecir la respuesta de diferentes individuos a los medicamentos, si se conoce su configuración genética. Con la secuenciación del genoma humano en el año 2003 y con las técnicas disponibles para su análisis, las posibilidades que se han abierto en este campo son enormes. Así, el número de fármacos a los que se puede aplicar una correlación entre una característica genotípica y su expresión fenotípica, respecto a sus efectos, ha crecido con gran rapidez y ha contribuido a que se hable de una «terapia personalizada».

Cuando se habla de farmacogenética o farmacogenómica se han de tener en cuenta dos principios básicos: a) la respuesta a los medicamentos es generalmente el resultado de una combinación de la influencia de los genes primarios, genes secundarios y factores ambientales, y b) las variaciones de las respuestas a los fármacos de origen genético mejor conocidas son

las de carácter monogénico que divide la población en grupos en función de la presencia o ausencia (actividad o inactividad) de este carácter. El principal marcador genético es el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*).

APLICACIONES DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS Y EN LA OPTIMIZACIÓN Y MEJORA DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA EN LA INFECCIÓN POR VIH Y EN LA COINFECCIÓN VIH/VHC

Introducción a la farmacogenética y al tratamiento de las infecciones

La farmacogenética es importante en el tratamiento clínico de algunas infecciones que pueden convertirse en crónicas y, por tanto, necesitar un tratamiento prolongado como pueden ser las infecciones por el VIH o por el virus de la hepatitis C (VHC).

Farmacogenética y el tratamiento antirretroviral por el VIH Del laboratorio a la práctica clínica

La terapéutica antirretroviral de gran actividad (ART) ha permitido disminuir la morbilidad a corto plazo en aquellas personas que viven con el VIH (PLWHIV). La naturaleza prolongada del tratamiento, el uso de regímenes basados en combinaciones de antirretrovirales, la elevada prevalencia de reacciones adversas, así como la toxicidad debido al tratamiento prolongado hacen que la farmacogenética tenga un particular interés en el manejo clínico de las PLWHIV. Diferentes estudios han evidenciado que determinados polimorfismos presentes en genes que codifican para proteínas implicadas en el transporte y metabolismo de fármacos antirretrovirales pueden influir en la eficacia y en la toxicidad de los mismos.

A continuación, se describe el único marcador farmacogenético utilizado actualmente en la práctica clínica en el campo del VIH.

MARCADOR GENÉTICO PREDICTIVO DE TOXICIDAD

HLA-B*5701. Hipersensibilidad a abacavir

La reacción de hipersensibilidad a abacavir (RHSa), un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido, es un efecto adverso que se produce en el 5-8% de aquellas personas que inician una pauta de tratamiento antirretroviral que incluya este fármaco. La RHSa a abacavir limita el uso de este fármaco en el futuro.

En 2002 se publicaron los primeros estudios que señalaban una fuerte asociación entre la RHSa y ser portadores del gen correspondiente al antígeno leucocitario humano HLA-B*5701 en los grupos de etnia caucásica e hispanica. Los resultados fueron confirmados en un metaa-

nálisis publicado por Easterbrook y col. en el 2003, que englobó 34 ensayos clínicos con un total de 8.000 individuos analizados. Este alelo del complejo de histocompatibilidad (CMH) con una frecuencia alélica del 3% en nuestra población, parece ser un elemento de restricción que dicta el desarrollo de una respuesta inmunitaria aberrante a abacavir y/o a sus derivados metabólicos.

La utilización de este *test* farmacogenético en la clínica requirió, por una parte, la validación de los métodos de biología molecular en estudios prospectivos que permitiesen una mejor clasificación de los casos en los que se tuviese sospecha de una reacción de hipersensibilidad y, por otra, un desarrollo de métodos precisos, robustos y coste-efectivos para la identificación del HLA-B*5701 que permitiese su realización de forma habitual en laboratorios de VIH. El hecho de que en un ensayo clínico, realizado en más de 1.000 individuos de diferentes etnias, el valor predictivo negativo (VPN) del *test* farmacogenético fuese del 100%, es decir, la probabilidad de no desarrollar la RHSA (comprobada inmunológicamente) es de 100% si el paciente es HLA-B*5701 negativo, favoreció la implementación de este *test* en la práctica clínica diaria.

En julio del 2008 la FDA y la EMA (Agencia Europea del Medicamento), que previamente alertaba de las graves y a veces fatales reacciones de hipersensibilidad asociadas a abacavir, añadía la información relativa a la farmacogenética en el prospecto y ficha técnica de este fármaco. Se recomienda el análisis del alelo HLA-B*5701 en las siguientes situaciones: 1) previamente al inicio del tratamiento con abacavir, con la finalidad de reducir el riesgo de desarrollar la RHSA; 2) antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes en los que se desconoce el tipaje HLA-B*5701. En cambio, para aquellos pacientes que son HLA-B*5701 no se recomienda abacavir y solamente se podría considerar, en circunstancias excepcionales bajo supervisión del facultativo, cuando el beneficio potencial superara el riesgo.

MARCADORES GENÉTICOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Existen estudios de farmacogenética en el campo del VIH que buscan otras asociaciones con toxicidades relacionadas con el transporte y metabolismo de fármacos antirretrovirales, y con la respuesta viral e inmunológica.

Generalmente, pueden estar interviniendo múltiples genes relacionados entre ellos, factores no genéticos, así como la interacción entre los diferentes fármacos. Este hecho dificulta, en algunas ocasiones, la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica y, por este motivo, existen varias asociaciones con SNPs que todavía continúan en fase de investigación. Algunos ejemplos se nombran a continuación:

- ☐ Hiperbilirrubinemia asociada a atazanavir. Gen UGT1A1*28
- ☐ Aparición de efectos neurotóxicos asociados a efavirenz. Gen CYP2B6
- ☐ Tubulopatías por el aclaramiento renal de tenofovir. Genes ABCC2 y ABCC4
- ☐ Dislipidemias y riesgo cardiovascular asociados a ritonavir + lopinavir

□ Reacciones de hipersensibilidad cutánea y lesión hepática asociadas a nevirapina. HLA-C*04 y HLA-DRB*01, respectivamente

Farmacogenética y el VHC: marcadores genéticos predictivos de respuesta

En el campo de la infección por el VHC, se han realizado numerosos estudios de GWAS que han permitido la identificación de un polimorfismo en el gen IL28B (rs12979860) como marcador genético de respuesta al tratamiento (RVS) con interferón-pegilado-a-2b/ribavirina (IFN/Peg- α 2b/RBV) (Figura 5-1).

El polimorfismo en el gen IL28B se ha implementado en el campo de la hepatología, convirtiéndose en el primer marcador genético para el pronóstico de respuesta al tratamiento con IFN/RBV. Cabe señalar que determinadas variantes en el gen que codifica para IL28B se han asociado con la posibilidad de un aclaramiento espontáneo del VHC después de la infección aguda con los genotipos más comunes de respuesta. Estas asociaciones, en cambio, son menos evidentes en el caso de los individuos coinfectados con VIH/VHC, sin una asociación significativa aparente entre el genotipo IL28B y la eliminación de la infección por VHC en pacientes VIH.

Recientemente, la introducción de los antivirales de acción directa (AAD) ha revolucionado el tratamiento de la infección por VHC. Desde 2015 hasta finales de 2019, más de 135.000 personas han accedido al tratamiento con AAD en España, consiguiéndose una tasa de respuesta viral sostenida superior al 95% con pautas de corta duración, de excelente tolerancia y aplicables a la práctica totalidad de los pacientes infectados.

La curación de la infección o respuesta viral sostenida (RVS) se define como la negativización de la viremia en la semana 12 después del tratamiento. Esta RVS se asocia a una normalización de las pruebas de función hepática y una mejoría o desaparición de la necroinflamación y fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la RVS se asocia a una disminución, pero no eliminación, del riesgo de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía crónica.

Algunos datos indican que las tasas de RVS podrían ser ligeramente inferiores en los casos de coinfección por VIH/VHC. Antes de plantear un tratamiento con AAD en estos casos, deben revisarse las interacciones potenciales entre el tratamiento antirretroviral y los AAD.

Conclusiones

Los avances más significativos para la práctica clínica han sido la correlación de la presencia del alelo HLA-B*5701 con la RHSA, con un VPN de la prueba del 100% para el caso de abacavir en los pacientes VIH, y el SNP del gen IL28B (rs12979860) como marcador genético de RVS en pacientes infectados por VHC. La aplicabilidad clínica de los restantes marcadores farmacogenéticos es todavía limitada: la multiplicidad de mecanismos fisiológicos y la posibilidad de interacciones con diferentes genes hace que se requiera todavía de más información y la validación en diferentes poblaciones.

EL MICROBIOMA INTESTINAL EN LA INFECCIÓN POR VIH-1

Incluso en pacientes con buen control del VIH-1 en TARV, la activación inmune crónica y la inmunosenescencia asociadas al VIH-1 terminan desembocando en envejecimiento prematuro. El síndrome de envejecimiento prematuro de las personas con VIH/SIDA incluye alteraciones como la osteoporosis, trastornos del metabolismo lipídico, neoplasias, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, deterioro de funciones cognitivas y síndrome de fragilidad. En la actualidad, las enfermedades derivadas del envejecimiento prematuro son el principal problema clínico de las personas infectadas por el VIH-1 en los países industrializados. Por ello, es crucial desarrollar estrategias que mejoren la reconstitución inmunológica, y reduzcan la activación inmune y la inflamación crónica subyacentes.

La infección por VIH-1 ejerce un rápido y severo deterioro del tejido linfoide asociado a mucosas, daña la barrera intestinal y permite la translocación a la circulación sistémica de productos bacterianos como lipopolisacárido (LPS), flagelina e islas CpG de ADN. Todos estos productos son ligandos de *toll-like receptors* (TLR) y son responsables de la activación directa de macrófagos y células dendríticas periféricas. Estas, a su vez, secretan un amplio rango de citoquinas pro-inflamatorias, induciendo una activación sistémica acompañada de diferenciación de linfocitos y monocitos, que conducen a un estado de pro-inflamación generalizado.

En este momento, existe un enorme interés en aplicar las técnicas de secuenciación masiva de genomas para comprender mejor la interacción ecológica entre el microbioma intestinal, la desregulación del sistema inmunológico, y el daño intestinal y el deterioro del tejido linfoide asociado a mucosas causado por el VIH-1, sobre todo en etapas iniciales de la infección.

En el intestino adulto hay unas 10.000 especies bacterianas distintas que acumulan más de 5 millones de genes con un rango muy diverso de actividades metabólicas: digieren polisacáridos, producen vitaminas esenciales, influyen en el desarrollo y maduración del epitelio y el sistema inmune intestinal, protegen contra la invasión por otros patógenos y mantienen la homeostasis tisular intestinal y ósea. El metaboloma codificado por la microbiota podría incluso ser más versátil que el del huésped. La microbiota modifica la morfología intestinal, incluyendo la arquitectura de las vellosidades, la profundidad de las criptas, la proliferación de las células madre, la densidad de los vasos sanguíneos y las propiedades de la capa de moco. A nivel funcional, juega un papel central en el desarrollo y maduración del GALT, el aumento del tamaño tisular y el desarrollo de centros germinales, así como en múltiples respuestas del sistema inmunológico innato y adquirido, humoral y celular, que influyen tanto en la inmunoregulación como en la preservación de la barrera intestinal.

A diferencia del genoma humano, la microbiota y el metagenoma intestinal se pueden modificar mediante dieta, estilo de vida, higiene o uso de antibióticos, lo que se traduce en cambios transcriptómicos, proteómicos y metabólicos en el contenido microbiano intestinal. Desde el punto de vista médico, lo más importante es que parece posible que, en un futuro cercano, podamos modificar la microbiota con intervenciones externas tan poco invasivas como la dieta y los suplementos orales con pre, pro o sinbióticos. Así, la caracterización del microbioma tiene

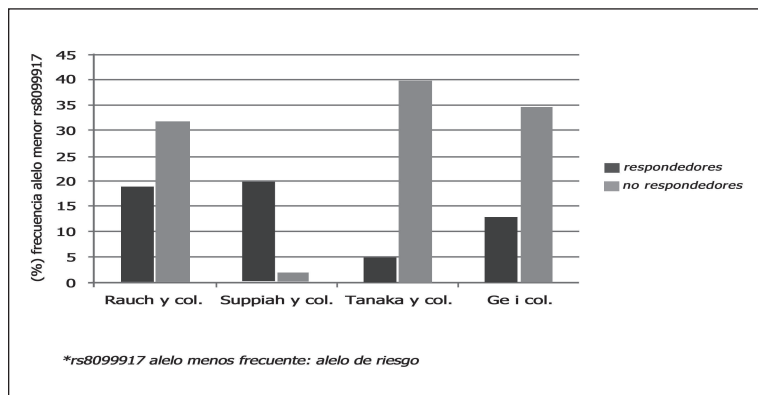


Fig. 5-1. Alelo de riesgo en función de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C.

Nota: rs8099917 alelo menos frecuente: alelo de riesgo. Ge D et al, Nature 2009. Tanaka et al, Nat Genet 2009. Suppiah V et al, Nat Genet 2009. Rauch et al, Gastroenterology 2010

el potencial de convertirse en una medicina altamente personalizada porque, a medida que aumente nuestro conocimiento, se diseñen nuevas intervenciones y se simplifique el diagnóstico, será posible detectar personas en riesgo, diseñar intervenciones personalizadas y poco invasivas para modificar la microbiota, predecir la respuesta a las mismas, monitorizar dicha respuesta y, si es preciso, ajustar las intervenciones para mejorar su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. García-Blanco D, Gravier-Hernández R, Rabeiro-Martínez CL, Gil del Valle L, Perez-Vila J. Pharmacogenetic Markers: A path toward individualized HIV therapy. MEDICC Review. 2019; 21: 2-3
2. Egaña-Gorroño L, E Martínez, B Cormand, T Escribà, JM Gatell, M Arnedo. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. AIDS. 2013; 27:529-538.
3. Vidal F et al. Pharmacogenetics of Efficacy and Safety of HCV Treatment in HCV-HIV Coinfected Patients: Significant Associations with IL28B and SOCS3 Gene Variants. PLoSOne. 2012;11:e47725.
4. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. Nature reviews Microbiology. 2013; 11:227-238
5. Calleja J L, Pineda J A, Forns X, Macías J, et al. Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C, 2018.

Capítulo 6

Infección por otros retrovirus humanos: VIH-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4

Juan Ambrosioni, María Ángeles Marcos,
Roger Paredes, José María Miró

Introducción
VIH-2
HTLV-1

HTLV-2
HTLV-3 y HTLV-4

INTRODUCCIÓN

El VIH-1 es el retrovirus humano con mayor prevalencia y distribución a nivel mundial con más de 38 millones de personas infectadas. Sin embargo, otros retrovirus (virus con genoma de tipo ARN que se retrotranscribe a ADN) humanos causan también importantes patologías.

El VIH-2 es un lentivirus endémico en África occidental y descrito en 1986 en pacientes con evidencia de la inmunodeficiencia celular típicamente observada en los pacientes con SIDA, pero con reacciones serológicas negativas o inhabituales a los tests de detección del VIH-1. Aunque inicialmente limitado geográficamente, actualmente se ha detectado casos en numerosos países y continentes, justificando el conocimiento de esta infección y la sospecha clínica cuando está indicado.

El HTLV-1 y HTLV-2 fueron descubiertos en la década de los 80 y recientemente también fueron descritos el HTLV-3 y HTLV-4. Estos 4 virus no corresponden al género de los lentivirus (como el VIH-1 o el VIH-2). No producen disminución de ninguna población linfocitaria, sino proliferación de diferentes estirpes celulares según el virus. HTLV-1 y HTLV-2 han sido asociados con diversos procesos neoplásicos y neurológicos, entre otras manifestaciones clínicas. El rol patogénico del HTLV-3 y HTLV-4 no está aún bien establecido.

VIH-2

El agente etiológico y su epidemiología

El VIH-2 fue descubierto inicialmente en África occidental, pero se ha diseminado a otras par-

tes de África, India, Europa y Estados Unidos. Por esta razón, es importante considerar el diagnóstico en personas en riesgo o en aquellos individuos en los que los tests diagnósticos para VIH-1 proporcionen resultados inusuales. Se estima que hay aproximadamente dos millones de personas infectadas, la mayoría de ellas en los países africanos en donde es endémico (particularmente Gambia, Senegal, Cabo Verde, Costa de Marfil, Mali, Sierra Leona y Nigeria).

Características diferenciales con el VIH-1

Desde el punto de vista del virus, VIH-2 presenta diferencias genéticas (tanto en los genes estructurales como regulatorios) y antigénicas importantes con el VIH-1 (Tabla 6-1). Estas diferencias explican las reacciones serológicas inhabituales cuando se emplean tests de detección para el VIH-1 y la frecuente falta de detección del VIH-2 con los tests diseñados para la amplificación genómica del VIH-1. También infecta los linfocitos T CD4, y utiliza los co-receptores conocidos para el VIH-1 (CCR5 y CXCR4) y varios otros adicionales.

Desde el punto de vista del comportamiento biológico, la evolución clínica hacia el SIDA es más prolongada (aproximadamente el doble de años que para el VIH-1), la carga viral es inferior (muchos pacientes tienen carga viral de VIH-2 indetectable al diagnóstico), y la recuperación de los linfocitos T CD4 mucho más lenta con tratamiento antiretroviral cuando se han alcanzado niveles significativos de inmunodeficiencia.

Tabla 6-1. Diferencias en la organización genómica y en las proteínas del VIH-1 y el VIH-2

	VIH-1	VIH-2
Genes de ambos virus		
Genes estructurales	gag, pol, env	gag, pol, env
Genes regulatorios	vif, rev, tat, vpu, nef	vif, rev, tat, vpx, nef
Proteínas principales		
Env		
Glucoproteína precursora	gp160	gp140
Glucoproteína externa	gp120	gp105
Glucoproteína transmembrana	gp41	gp36
Gag		
Proteína precursora	p55	p55
Proteína interna principal	p24	p26
Proteína de la matriz	p17	p15.
Pol		
Transcriptasa inversa	p68	p64
Integrasa	p34	p34
Proteasa	p12	p11

Dadas las diferencias con el VIH-1 en la estructura de las enzimas, algunos fármacos usados para el tratamiento del VIH-1 carecen de actividad contra el VIH-2, notablemente los ITINN, careciendo de información para los fármacos antiretrovirales más recientemente aprobados y ningún kit de cuantificación de carga viral convencional para al VIH-1 amplifica el genoma del VIH-2.

Las vías de transmisión, en cambio, son similares que para el VIH-1, aunque suele haber una prevalencia mayor de afectación de población heterosexual entre los individuos infectados en Europa. Posiblemente en relación a las cargas virales más bajas con el VIH-2, este virus sería menos transmisible que el VIH-1. Por ejemplo, en una cohorte de mujeres en Costa de Marfil en los años 90, la transmisión perinatal del VIH-1 era del 24,7% contra 1,2% del VIH-2.

No existe protección inmunológica cruzada entre los dos virus, y las co-infecciones VIH-1 y VIH-2 han sido detectadas en los países endémicos para ambos. Se estima que en estos países, el 1% de los pacientes con infección por VIH-1 tienen también infección con VIH-2.

Las diferencias más importantes entre las infecciones producidas por VIH-1 y VIH-2 se resumen en la tabla 6-2.

Situación en Europa y en España

Siendo endémico en África occidental, la seroprevalencia en Europa refleja las relaciones de los países europeos con sus antiguas colonias. Francia y Portugal presentan las prevalencias

Tabla 6-2. Principales diferencias en las características de la infección por el VIH-1 y el VIH-2

	VIH-1	VIH-2
Número estimado de infectados en el mundo	40 millones	2 millones
Número estimado de infectados en España	150.000	400-500
Tiempo de progresión a SIDA desde el diagnóstico (sin TARGA)	5-10 años	10-20 años
Distribución geográfica	Todo el mundo	Endémico en África occidental
Carga viral sin tratamiento	más elevada	más baja ¹
Transmisión	más elevada	más baja
Recuperación inmunológica con TARGA	más rápida	más lenta
Actividad de antiretrovirales ⁵		
ITIAN	sí	sí
IP	sí	sí
ITINN	sí	no ²
INI	sí	sí
ICoR-CCR5	sí ³	no ⁴
IF (T-20)	sí	no

Notas: ¹Su determinación solo se realiza en laboratorios de referencia. Los tests de amplificación de VIH-1 no amplifican el VIH-2. ²Etravirina tendría cierto nivel de actividad, pero su uso clínico no está recomendado. ³Sólo en cepas CCR5 positivas. ⁴Aunque el VIH-2 utiliza el co-receptor CCR5, se han descrito numerosos otros co-receptores que pueden ser utilizados por el virus, por lo que su uso no se recomienda. ⁵Los datos disponibles con fármacos más recientes (ibalizumab, lenacapavir) son extremadamente limitados y no se recomienda su uso

más elevadas. En Portugal, aproximadamente el 5% de los casos de infección por VIH son debidos el VIH-2 y el 2% en Francia. Las personas infectadas con este virus suelen ser inmigrantes de los países endémicos, personas europeas que han vivido en ellos o que han mantenido relaciones sexuales con nativos de estos países.

En España, a fines de 2019, se habían reportado 373 casos de infección por VIH-2. Posteriormente, la epidemia de la COVID-19 ha afectado profundamente el reporte en España y otros países, con lo que se requiere un tiempo adicional para la actualización de los datos. Alrededor del 70% son personas de origen en África Sub-sahariana y un 20% personas nacidas en España. El contacto heterosexual representa la vía de infección en más del 90% de casos. Aproximadamente un tercio tenía recuento de células CD4 inferior a 200 céls y/o eventos sida al inicio del seguimiento; un 40% tenían ARN HIV-2 indetectable en forma basal. Alrededor de un tercio han recibido TAR, los casos más recientes basados en un INI. El número de los nuevos diagnósticos en España se ha mantenido estable en alrededor de 15 casos al año desde 2010. Globalmente, estos datos reflejan la situación de la infección por este virus en un país no endémico.

Manifestaciones clínicas

Hay muy escasos datos sobre la presentación clínica de la infección aguda por VIH-2, aunque considerando la CV más baja de este virus, es probable que la mayor parte de primoinfecciones sean asintomáticas o clínicamente muy leves. Como se menciona previamente, la fase asintomática luego del contagio y hasta el desarrollo de inmunodeficiencia suele ser muy prolongada. Sin embargo, cuando la inmunosupresión se desarrolla, las manifestaciones clínicas son muy similares a la de la infección avanzada por VIH-1, y la mayoría de las infecciones oportunistas clásicas del SIDA han sido descritas en pacientes con infección por VIH-2. La mortalidad es elevada cuando se desarrolla inmunodepresión profunda, ya que la recuperación de linfocitos T CD4 es mucho más lenta que en la infección avanzada por VIH-1 y el arsenal terapéutico es notablemente más reducido para VIH-2.

El tratamiento de las manifestaciones de enfermedades asociadas al SIDA en estos pacientes es igual que en los pacientes con infección por VIH-1 y las profilaxis secundarias deben mantenerse hasta la recuperación inmunológica, que suele tardar más tiempo que en los casos de infección por VIH-1.

El efecto de la infección por VIH-2 en el curso de la infección VIH-1 es controvertido. Algunos estudios han sugerido una interferencia del VIH-2 sobre el VIH-1 y una progresión más lenta hacia el SIDA, mientras que otros no han corroborado esta asociación. En una serie de casos casos de co-infección HIV-1 y HIV-2 en España publicada recientemente, el 70% alcanzaron supresión viral de ambos virus con TAR.

Diagnóstico y monitorización de laboratorio de la infección por VIH-2

Los CDC americanos recomiendan la evaluación de infección por VIH-2 en las situaciones siguientes:

- ☐ Haber mantenido relaciones sexuales con personas infectadas por VIH-2 o con personas originarias de países donde la infección por VIH-2 es endémica.
- ☐ Haber recibido una transfusión sanguínea o una inyección no estéril en un país endémico
- ☐ Compartir jeringas con personas infectadas por VIH-2 o con personas de países endémicos
- ☐ Niños de madres con infección por VIH-2 o que tienen factores de riesgo para infección con VIH-2.
- ☐ Personas con infecciones típicas de la infección avanzada por VIH-1, pero que son seronegativos para este virus
- ☐ Personas con patrones serológicos inusuales a los tests diagnósticos para el VIH-1
- ☐ Pacientes con una prueba de *screening* para VIH positiva, carga viral plasmática de VIH-1 baja o indetectable y ausencia de respuesta al tratamiento antiretroviral

En el diagnóstico de la infección por VIH-2 se utilizan pruebas de *screening* de tipo enzimo-inmunoanálisis de 4ª generación, que detectan anticuerpos frente a VIH-1 y VIH-2 y antígenos. Si estos tests son positivos, es necesario la diferenciación de anticuerpos y su confirmación mediante técnicas de Western blot (WB) o inmunoensayo en línea (LIA) que detectan las bandas específicas para VIH-2 correspondientes a la gp36 y gp105 (ver tabla 6-1).

Las pruebas usadas para estudio de la carga viral de VIH-1 generalmente no detectan VIH-2. Actualmente ya existen tanto técnicas caseras como kits comerciales para la determinación de la carga viral de VIH-2 aunque no se encuentran muy difundidos en los hospitales.

El estudio de la carga viral plasmática no se debe utilizar exclusivamente como confirmatorio ya que frecuentemente la carga viral de VIH-2 se encuentra por debajo del nivel de detección de la técnica incluso en ausencia de tratamiento antiviral. Una PCR para VIH-2 positiva confirma la infección de VIH-2, sin embargo un resultado negativo de la PCR no excluye la posibilidad de infección por VIH-2.

Si la serología muestra un valor indeterminado y los resultados de la PCR para VIH-1 y VIH-2 son negativos, se debería estudiar el ADN proviral en células mononucleares de sangre periférica.

El algoritmo para el diagnóstico de VIH en muestras de suero o plasma puede seguirse en este link: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872>. Sin embargo, debe recordarse que la mayoría de los pacientes tienen carga viral no-detectable al momento del diagnóstico. Cuando se da esta situación desde el inicio del seguimiento, la determinación regular de la carga viral no tiene gran utilidad clínica. No debe retrasarse el inicio del TAR en pacientes con caída del nivel de linfocitos T CD4 en razón de presentar cargas virales no detectables.

Tratamiento

Aunque la progresión clínica es más lenta, también lo es la recuperación inmunológica cuando el tratamiento es instaurado. Por esta razón, una cifra de 500 linfocitos T CD4 parece un valor razonable para el inicio de tratamiento. Otros elementos para considerar inicio de tratamiento,

son la caída de más de 30 linfocitos T CD4 al año o la CV detectable en dos determinaciones. Al igual que en la infección por VIH-1, cualquier caso sintomático, en particular en presencia de infecciones o neoplasias oportunistas es una indicación para inicio inmediato de TAR.

La asociación de zidovudina más lamivudina o de tenofovir más emtricitabina son las preferidas entre los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITIAN). Como se comentaba previamente, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITINN) no son activos frente al VIH-2, aunque la etravirina (ITINN de segunda generación) podría tener algún nivel de actividad, sin que los datos disponibles permitan aconsejar su uso por el momento.

Los inhibidores de integrasa (raltegravir, dolutegravir, elvitegravir/c y bictegravir) son actualmente considerados los fármacos de elección, y algunos están disponibles en forma creciente en países en desarrollo. Los inhibidores de proteasa potenciados (darunavir, lopinavir) son la alternativa a los inhibidores de integrasa. Maraviroc también es activo, pero el virus utiliza numerosos co-receptores para la entrada a la célula (más que VIH-1), por lo cual su uso no puede ser recomendado formalmente. Enfuvirtida tampoco es activo por las diferencias en las proteínas de membrana de ambos virus. Debe realizarse un test genotípico basal si la CV es detectable o, eventualmente, a partir del ADN proviral.

En caso de infección por VIH-1 en pacientes originarios de zona endémica para VIH-2 o con los otros factores de riesgo enumerados, la co-infección VIH-1/2 debe ser excluida a fin de seleccionar correctamente el esquema de tratamiento, ya que se han reportado fallos en pacientes en los que se decidió iniciar un ITINN manifestándose, después del fallo, la infección por VIH-2. Los esquemas previamente sugeridos (tenofovir/emtricitabina más raltegravir, elvitegravir, bictegravir, dolutegravir o tenofovir/emtricitabina más darunavir/r) son activos contra ambos virus.

Al igual que con el VIH-1, puede desarrollarse fallo de tratamiento con desarrollo de resistencias, las mutaciones asociadas son muy similares a las observadas en VIH-1. En algunos sujetos se observan polimorfismos compensatorios que son asociados con resistencia en la infección por VIH-1. También ha sido reportada la transmisión de resistencia en la infección por VIH-2. Se puede obtener información adicional sobre resistencias al VIH-2 en las bases de datos de la ANRS francesa o *HIV grade* alemana (<http://www.hiv-grade.de/HIV2EU/deployed/grade.pl?program=hivalg>),

HTLV-1

Generalidades

HTLV-1 establece una infección persistente en seres humanos. Fue el primer retrovirus humano identificado. Se estima en aproximadamente 10 millones el número de personas infectadas, siendo endémico en Japón, África ecuatorial, el caribe y áreas de Sudamérica. La infección es transmitida por vía vertical, por compartir jeringas o por productos sanguíneos o tejidos. También es transmisible por contacto sexual, aunque mucho menos que el VIH.

Es un retrovirus complejo que no pertenece al género lentivirus (el género al que pertenecen

el VIH-1 y el VIH-2) sino al género deltaretrovirus al igual que el HTLV-2-3-4. Como todos los retrovirus, posee los tres genes principales (gag, pol y env) y tanto HTLV-1 como HTLV-2 poseen los genes regulatorios rev y tax, muy importantes en los procesos de oncogénesis. El origen de la infección humana, probablemente sea el salto interespecie a partir de un virus simiano emparentado hace miles de años. Infecta predominantemente los linfocitos T CD4+ CD25+ y, a diferencia del VIH, no produce una disminución de las células CD4 sino su proliferación, pudiendo llegar incluso a la inmortalización (el HTLV-1 es un verdadero oncovirus, a diferencia del VIH que no es oncogénico *per se*). También puede infectar células de otras estirpes como las células dendríticas. Uno de sus genes reguladores (tax, análogo de tat del VIH-1) es un transactivador transcripcional involucrado en el proceso de malignización.

El rol de la infección por HTLV-1 sobre la infección por VIH-1 no está claramente establecido. Se ha sugerido una evolución clínica desfavorable, pero estas observaciones no han sido confirmadas en otros estudios.

Epidemiología. Situación en Europa y en España

La seroprevalencia parece ser muy baja en toda Europa con estimaciones inferiores al 0,1% en la mayoría de los estudios realizados. En Francia o Inglaterra se han descrito casos de personas contagiadas por contacto sexual con individuos de países endémicos de África. En Portugal se da una situación similar en relación a las antiguas colonias de Mozambique o Angola. En España, en cambio, tres cuartas partes de los 369 pacientes diagnosticados hasta fines de 2018 eran extranjeros, la mayoría latinoamericanos. Un 20% de ellos desarrollaron las complicaciones más graves de la infección (TSP/HAM o LLTA). La mayoría de los pacientes españoles se agrupan en las grandes zonas metropolitanas de Madrid y Barcelona. Cabe destacarse un aumento del número de casos detectados en los últimos años, probablemente asociado a mejoras en el cribaje en bancos de sangre. Como en el caso del HIV-2, el reporte de infecciones por HTLV-1 y HTLV-2 se ha visto retrasado en España a causa de la pandemia de la COVID-19.

Manifestaciones clínicas

Su rol patogénico ha sido probado en un número de patologías y sugerido para otras (tabla 6-3). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones clínicas asociadas a esta infección durante toda su vida. Entre un 5 y 20% de los pacientes desarrollan las complicaciones más graves, la mielopatía asociada al HTLV (TSP/HAM) o el LLTA. Varias manifestaciones clínicas como resultado de procesos inflamatorios (uveitis, artritis, miositis) o sobre/co-infecciones (dermatitis por *S. aureus* o hiperinfestación por *S. stercoralis*) pueden acompañar a las manifestaciones neurológicas o hematológicas.

Diagnóstico

En la mayoría de los países occidentales, incluyendo España, se realiza el cribaje de la infec-

Tabla 6-3. Entidades clínicas relacionadas con la infección por HTLV-1 y HTLV-2.

HTLV-1	HTLV-2
Etiología probada	Etiología probada
Paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV (TSP/HAM)	Ninguna
Leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA)	
Uveítis	
Artropatía	
Dermatitis infecciosa	
Etiología probable o sugerida	Etiología probable o sugerida
Esclerosis múltiple	Aumento de la incidencia de neoplasias
Polimiositis	Mielopatía similar a TSP/HAM
Síndrome seco	Leucemia de células vellosas
Alveolitis linfocitaria	Infecciones bacterianas y parasitarias
Síndrome hipereosinofílico	(<i>S. stercoralis</i>)
Superinfección por <i>S. stercoralis</i>	

ción por HTLV-1/2 en los bancos de sangre mediante la detección de anticuerpos, aunque no siempre en forma universal, sino selectiva de acuerdo al origen del donante. También se realiza su detección en donantes de órganos. En la actualidad, la detección automatizada, ha mejorado el diagnóstico serológico, con una especificidad de 99.98% y una sensibilidad del 100%. Esto ha justificado su uso mayoritario como técnica diagnóstica y de cribado.

La prueba de cribado de HTLV incluye ambos tipos (I y II), si bien la patología descrita en trasplante de órgano sólido es relativa a HTLV-I. En todo caso, la positividad a alguno de los dos tipos desaconseja la donación.

La viremia es excepcionalmente detectable, ya que la proliferación viral se da fundamentalmente por sinapsis virales (contacto directo entre una célula infectada y otra que no lo está) o por la reproducción de las células inmortalizadas. Por esta razón, si se desea realizar la monitorización de cualquier estrategia terapéutica para esta infección, debe monitorizarse la carga proviral (ADN integrado) y no el virus libre.

Tratamiento y pronóstico

La cuantificación de la carga proviral (ver antes) ha demostrado tener un valor pronóstico, ya que el riesgo de las complicaciones graves (TSP/HAM o ATLL) se desarrollan mucho más frecuentemente en los pacientes que tienen el genoma de HTLV-1 integrado en más del 20% de sus linfocitos. Ciertos factores genéticos están también asociados al desarrollo de estas complicaciones.

Desde el punto de vista del tratamiento antirretroviral, varios estudios han evaluado el rol del tratamiento con zidovudina, lamivudina (en pacientes con o sin mielopatía) o raltegravir, con resultados dispares. Esto no es sorpresivo considerando la reproducción viral más por división de células infectadas que por replicación viral intracelular. En personas asintomáticas con alta carga proviral, se ha propuesto el uso de raltegravir (como un tratamiento anticipado de las complicaciones de la infección), dado su perfil favorable de toxicidad a largo plazo.

Respecto a la prevención de la transmisión, en las mujeres embarazadas seropositivas para HTLV-1, debe contraindicarse la lactancia, que es la principal vía de transmisión de madre a hijo (a diferencia del VIH, con el que la transmisión es mayoritariamente durante el parto) y en las personas seropositivas aconsejar la utilización de preservativo en las relaciones sexuales.

Las opciones terapéuticas para el TSP/HAM o la ATLL son limitadas y el pronóstico es malo a corto/mediano plazo.

HTLV-2

Generalidades

En contraste con el HTLV-1, y a pesar de tener una importante homología genética, HTLV-2 causa una linfocitosis e hiperplaquetosis persistente, con aumento de la incidencia global de neoplasias en las personas infectadas, pero no ha podido ser asociado directamente con TSP/HAM o la ATLL, aunque se han reportado esporádicamente algunos casos de mielopatía con manifestaciones clínicas más larvadas. El virus es endémico en usuarios de drogas en Estados Unidos y Europa y en algunas tribus de aborígenes americanos.

Se ha sugerido que los pacientes co-infectados con VIH-1 y HTLV-2 tendrían una progresión a SIDA más lenta, y el mecanismo propuesto sería una interacción de la proteína Tax-2 a varios niveles en el ciclo replicativo del VIH-1 y la alteración de numerosos procesos inmunológicos.

Las vías de transmisión del virus son las mismas que para el HTLV-1 aunque en España, la mayoría de las personas infectadas con HTLV-1 lo han hecho por vía sexual, y las personas infectadas con HTLV-2 lo han hecho mediante la utilización compartida de agujas en usuarios de drogas. En España se trataría de cepas HTLV-2b del virus, en contraste con Europa del este en donde predomina el subtipo HTLV-2a.

Situación en España

Hasta finales de 2018, se habían reportado más de 800 casos de infección por HTLV-2 en España, de los cuales más del 90% eran usuarios de drogas españoles, contrastando con la epidemiología del HTLV-1. Dada la disminución marcada del uso de drogas inyectables en España, los nuevos diagnósticos de HTLV-2 han disminuido también marcadamente. En donantes de sangre o embarazadas, la prevalencia es extremadamente baja.

Manifestaciones clínicas

Como se ha explicado, las asociaciones con patologías específicas son mucho menos claras que para el HTLV-1, aunque se observa una mayor incidencia de neoplasias y trastornos medulares similar a la TSP/HAM de evolución menos agresiva. También se han reportado una mayor incidencia de infecciones bacterianas y por *strongiloides* (Tabla 6-3).

Diagnóstico

Se realiza serológicamente en forma conjunta con el HTLV-1, los kits comerciales detectan ambos virus.

Tratamiento

Dado el rol patogénico poco claro del HTLV-2, el tratamiento de esta infección no está establecido y no ha sido evaluado en forma sistemática.

HTLV-3 y HTLV-4

El HTLV-3 y HTLV-4 son los últimos dos retrovirus descritos y parecen ser ambos endémicos en la región de África central. El espectro clínico de las infecciones por estos dos retrovirus no está aún claramente establecido. No han sido reportados casos en España.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Nicolás D, Ambrosioni J, Paredes R, Marcos MÁ, Manzardo C, Moreno A, Miró JM. Infection with human retroviruses other than HIV-1: HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Aug;13(8):947-6
2. de Mendoza C, Pirón M, González R, Jiménez A, Caballero E, Roc L et al. Clinical presentation of individuals with Human T-cell leukemia virus type-1 infection in Spain. *Open Forum Infect*. 2019 Jan 16;6(2):01-036
3. Requena S, Caballero E, Lozano AB, Ríos-Villegas MJ, Benito R, Rojo S, et al; Spanish HIV-2 Study Group. Treatment outcome in dually HIV-1 and HIV-2 coinfecting patients living in Spain. *AIDS*. 2019 Nov 15;33(14):2167-2172. 31373918.
4. de Mendoza C, Soriano V. HTLV-1 Infection is Rising Up in Spain Whereas HTLV-2 is Vanishing. *AIDS Rev*. 2019;21(4):233-235.
5. Berzow D, Descamps D, Obermeier M, Charpentier C, Kaiser R, Guertler L, et al. HIV-2: A summary of present standard of care and treatment options for HIV-2 infected individuals living in Western Europe. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 30;ciaa275. doi: 10.1093/cid/ciaa275. Epub ahead of print.
6. Le Hingrat Q, Collin G, Bachelard A, et al; ANRS CO5 HIV-2 cohort. Ibalizumab shows in-vitro activity against group A and group B HIV-2 clinical isolates. *AIDS*. 2022 Jul 1;36(8):1055-1060.

7. de Mendoza C, Caballero E, Eiros JM, Rojo S, Benito R, Soriano V. Short Communication: Impact of COVID-19 on Case Reporting for HTLV and HIV-2 in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021 Aug;37(8):610-612.
8. Len O, Los-Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, et al. Selection criteria of solid organ donors in relation to infectious diseases: A Spanish consensus *Transplantation Reviews* 2020; 34.

Capítulo 7

Epidemiología de la infección por VIH ¡Ahora y en el 2050!

Andreu Bruguera, Cinta Folch, Evelin López,
Daniel Nomah y Jordi Casabona

Distribución mundial del VIH
Distribución europea del VIH
Características de la infección por VIH
en España

Cascada de servicios del VIH
Monitorización conductual de la infección
por VIH/sida

La vigilancia epidemiológica de la infección por el VIH tiene como objetivo cuantificar la magnitud de la epidemia y definir las características de la población afectada, en particular en relación con las formas de contagio del virus. La epidemia de VIH ha evolucionado de forma diferente y con distinta intensidad en las diversas áreas geográficas del planeta, en función de los factores sociodemográficos, culturales, económicos y políticos de cada zona.

Por otro lado, la OMS recomienda recoger de forma sistemática información programática que facilite el seguimiento y la evaluación de los servicios sanitarios de las personas que viven con el VIH, así como, de las intervenciones preventivas dirigidas a las poblaciones a riesgo. Los indicadores derivados de la monitorización y evaluación deben ser parte de todo servicio de intervención y basarse en los Objetivos de Sostenibilidad. Actualmente en Europa algunos de ellos se recogen a nivel nacional a través del ECDC, en el marco de la Declaración de Dublín.

El conocimiento y la monitorización de la distribución de la epidemia de VIH y su respuesta en una comunidad determinada constituyen una herramienta básica para establecer y evaluar las intervenciones preventivas necesarias, así como, medir el acceso a los servicios sanitarios, el grado de utilización del cuidado en salud, la cobertura de las poblaciones clave y la calidad y el grado de aceptación en todo el conjunto continuo de servicios relativos al VIH.

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DEL VIH

Desde el comienzo de la epidemia, 84,2 millones [64,0–113,0 millones] de personas se han infectado con el VIH y alrededor de 40,1 millones [33,6–48,6 millones] de personas han muerto a causa del VIH en todo el mundo. Actualmente, se estima que el 0,7 % [0,6–0,8 %] de los adultos de 15 a 49 años en todo el mundo viven con el VIH, aunque la carga de la epidemia continúa variando considerablemente entre países y regiones. A fines de 2021, había 38,4 millones

Tabla 7-1. Características de la epidemia de VIH/sida según zonas geográficas, (De UNAIDS, fecha 2021).

	<i>Adultos y niños que viven con VIH</i>	<i>Adultos y niños con nueva infección VIH</i>	<i>Muertes por sida adultos y niños</i>
<i>África del Sur y este</i>	20.6 M [18.9 –23.0]	670 000 [530 000–900 000]	280 000 [230 000–360 000]
<i>África central y oeste</i>	5.0 M [4.5 M - 5.6 M]	190 000 [140 000–270 000]	140 000 [110 00–170 000]
<i>Medio Oriente y Norte de África</i>	180 000 [150 000 – 210 000]	14 000 [11 000–18 000]	5 100 [3 900–6 900]
<i>Asia y el Pacífico</i>	6.0 M [4.9 M –7.2 M]	260 000 [190 000–360 000]	140 000 [99 000–210 000]
<i>América Latina</i>	2.2 M [1.5 M –2.8 M]	110 000 [68 000–150 000]	2 900 [18 000–42 000]
<i>Caribe</i>	330 000 [290 000 – 380 000]	14 000 [9 500–18 000]	5 700 [4 200–7 600]
<i>Europa del Este y Asia central</i>	1.8 M [1.7 M – 2.0 M]	160 000 [130 000–180 000]	44 000 [36 000–53 000]
<i>Europa central y occidental y Norte América</i>	2.3 M [1.9 M –2.6 M]	63 000 [51 000–76 000]	13 000 [9 400–16 000]
<i>Global</i>	38.4 M [33.9 M – 43.8 M]	1.5 M [1.1 –2.0 M]	650 000 [510 000–860 00]

[33,9 millones- 43,8 millones] de personas que vivían con el VIH/SIDA en todo el mundo, de las cuales 1,7 millones (1,3 millones–2,1 millones) eran niños menores de 15 años. Se estima que 1,5 millones [1,1 millones–2,0 millones] de personas se infectaron por el VIH en 2021, lo que representa una reducción del 32% desde 2010 y una disminución del 54% desde el pico en 1996. Las mujeres y las niñas representaron el 49% de todas las nuevas infecciones y 160.000 [110.000–230.000] eran niños (<15 años). Las muertes relacionadas con el sida se han reducido en un 68% desde el pico de 2004 y en un 52% desde 2010. En 2021, alrededor de 650.000 [510.000–860.000] personas murieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida en todo el mundo, en comparación con 2,0 millones [1,6 millones–2,7 millones] de personas en 2004 y 1,4 millones [1,1 millones-1,8 millones] de personas en 2010. La mortalidad relacionada con el sida ha disminuido en un 57 % entre mujeres y niñas y en un 47 % entre hombres y niños desde 2010. Tabla 7-1 describe las características de la epidemia de VIH/SIDA según zonas geográficas, 2021

En 2021, el 70% de las nuevas infecciones por el VIH en todo el mundo se diagnosticaron entre las poblaciones clave (trabajadores sexuales y sus clientes, hombres que tienen sexo con hombres, personas que se inyectan drogas, personas transgénero) y sus parejas sexuales. Este porcentaje varía según la región: de un 51% en África subsahariana a un 94% en el resto de las regiones. En el mismo año, el riesgo de contraer el VIH fue 35 veces mayor entre las personas que se inyectan drogas que entre los adultos que no se inyectan drogas, 30 veces mayor entre

Tabla 7-2. Características de los nuevos diagnósticos de VIH y SIDA notificados en la Región de Europa de la OMS, la UE/EEA y Regiones Europeas de la OMS, 2021. *European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 data).*

	Región europea de la OMS	Europa Occidental	Europa central	Europa oriental	UE/EEA
Núm. nuevos diagnósticos VIH	104 765	15 782	4 427	84 556	14 971
Tasa diagnósticos VIH /100.000 hab	11,8	3,7	2,3	32,6	3,7
Porcentaje de diagnósticos entre 15-24 años	5,4%	9,5%	15,0%	4,2%	9,9%
Porcentaje de diagnósticos entre >50 años	14,4%	22,9%	13,8%	12,9%	20,9%
Razón hombre:mujer	1,9	3,0	5,3	1,6	3,2
Modo de transmisión					
Sexo entre hombres	9,4%	39,2%	28,0%	2,9%	38,8%
Transmisión heterosexual (hombres)	29,7%	14,5%	19,2%	33,1%	14,1%
Transmisión heterosexual (mujeres)	27,9%	16,9%	8,1%	31,0%	15,5%
Uso de drogas inyectadas	22,4%	3,3%	2,2%	27,0%	3,8%
Transmisión madre-niño	0,4%	0,6%	0,6%	0,4%	0,6%
Desconocida	10,0%	25,0%	41,9%	5,6%	26,9%
SIDA y diagnóstico tardío					
Porcentaje nuevas infecciones CD4 <350/mm ³	36,1%	51,1%	45,6%	34,4%	51,0%
Número de nuevos diagnósticos de SIDA	7 721	1 549	467	5 705	1 760
Tasa de diagnósticos de SIDA /100000 hab	1,2	0,5	0,2	5,0	0,5

las trabajadoras sexuales que entre las mujeres adultas, 28 veces mayor entre los hombres que tienen sexo con hombres que con hombres adultos, y 14 veces mayor para mujeres transgénero que para mujeres adultas.

DISTRIBUCIÓN EUROPEA DEL VIH

En la región europea de la OMS, se notificaron 104.765 nuevos diagnósticos de VIH durante el 2020 representando una tasa de 11,8 casos por 100.000 habitantes, el 81% fueron diagnosticados en Oriente, 15% en Occidente y 4% en el Centro de la Región. El principal grupo de transmisión varió según el área geográfica, ilustrando la diversidad de la epidemia de VIH en Europa; la transmisión sexual entre hombres fue el modo de transmisión más frecuente en los países de la unión europea mientras que la transmisión heterosexual y el uso de drogas inyectables fueron los principales modos de transmisión en el este de Europa (Tabla 7-2).

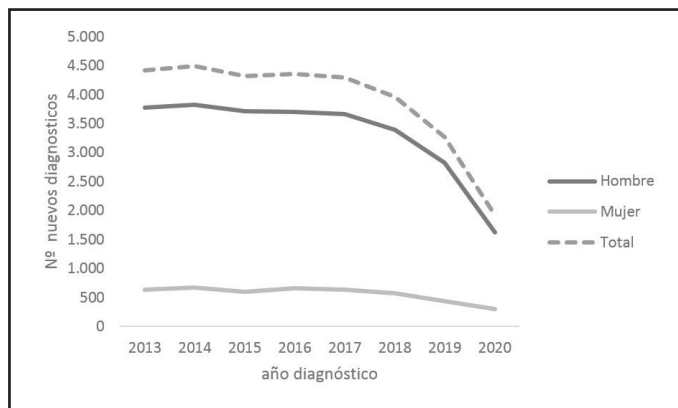


Fig. 7-1. Evolución de los diagnósticos de VIH según sexo en España, 2013-2020. (Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2020: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida – División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis-DG de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2021).

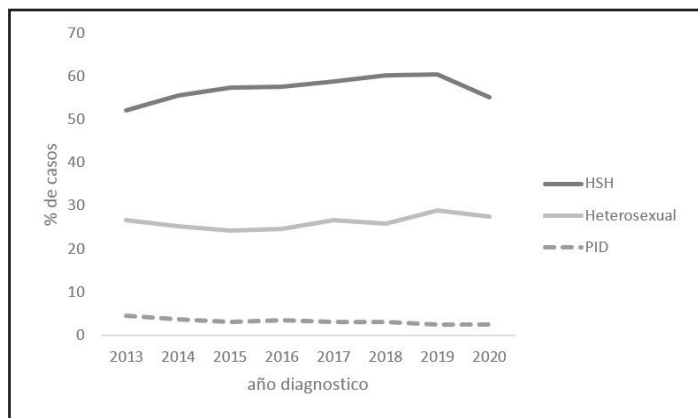


Fig. 7-2. Evolución de los nuevos diagnósticos de VIH de según modo de transmisión en España, 2013-2020. (Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2020: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida- División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis-DG de Salud Pública Centro Nacional de Epidemiología- ISCIII. Madrid; Nov 2021.)

Características de la infección por VIH en España

En España, el sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH) recoge información sobre todos los nuevos diagnósticos de la infección por VIH y, desde el año 2013, alcanza una cobertura del 100% de la población española.

Durante el 2020, se han notificado un total de 1925 diagnósticos de VIH representando una tasa de 4,07 por 100.000 habitantes sin ajustar por retraso en la notificación. Comparados con los casos diagnosticados en 2019, se observa un descenso del 41%, reducción atribuida sobre todo a diversos factores relacionados con la pandemia de COVID-19. La reducción en el número de nuevos diagnósticos se refleja en las tasas globales, por sexo y modo de transmisión. El 84,3% fueron hombres y la mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años. En cuanto al origen, el 34% de los diagnósticos de VIH fue en personas originarias de otros países, siendo la procedencia más frecuente los países de Latinoamérica (22%). El 45,9% de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío.

La transmisión en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) continúa siendo la vía más frecuente de los últimos años, 55,2%, seguida de la transmisión heterosexual, que supuso un 27,5% y en menor proporción la que se produce en personas que se inyectan drogas, 2,4% (Figura 7-2). Desglosando el modo de transmisión según el sexo, entre los hombres la transmisión en HSH supone el 65,5% de los nuevos diagnósticos de VIH y la transmisión heterosexual el 17,6%. Entre las mujeres, la transmisión heterosexual constituye la gran mayoría, con un 80,5% de los nuevos diagnósticos.

CASCADA DE SERVICIOS DEL VIH

El continuo de la atención o la cascada de servicios del VIH es un marco teórico creado en el 2011 en los Estados Unidos por Gardner para representar el cuidado del VIH como una progresión desde el acceso a la prueba de diagnóstico del VIH, la vinculación y retención a la atención sanitaria, así como, acceso al TAR, hasta llegar a la última estancia que es la supresión viral. Esta representación gráfica constituye una herramienta de salud pública para medir la calidad de los servicios ofertados en relación con el VIH, proporciona un marco organizativo para programas nacionales y es una manera de evaluar el grado de supresión viral a nivel poblacional y su consecuente impacto en la reducción de las tasas de transmisión del VIH. En este contexto de creciente uso de la cascada, ONUSIDA publica, en 2014 los objetivos 90-90-90 en los cuales propone que para el 2020 "el 90% de las personas que viven con el VIH (PVIH) conozca su estado serológico; que el 90% de quienes conocen su estado serológico positivo reciba tratamiento; y que el 90% de las personas en tratamiento suprima la carga viral". Esta ambiciosa meta se traduce a que el 73% de todas las PVIH logren tener una carga viral indetectable. El modelo de ONUSIDA sugiere que el logro de estos objetivos para 2020 permitirá al mundo alcanzar el Objetivo de Desarrollo Sostenible de eliminar la epidemia de SIDA para 2030.

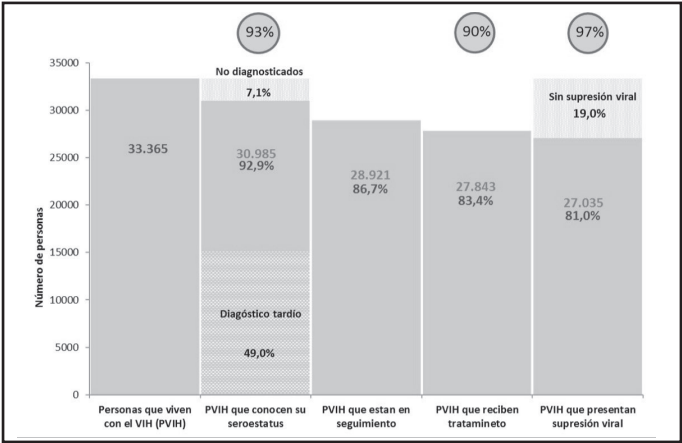


Fig. 7-3. Cascada de tratamiento de VIH en Cataluña, 2021

Tabla 7-3. Cumplimiento de los objetivos 90-90-90 a nivel global y por región según región y global, 2021. (De UNAIDS, fecha 2022)

	Estimaciones de las PVIH (n)	PVIH diagnosticadas (%)	PVIH diagnosticadas en TAR (%)	PVIH en TAR en supresión viral (%)	Cobertura TAR: PVIH en TAR (%)	PVIH con supresión viral (%)
		Objetivos 90-90-90				
Global	38.400.000	85	88	92	75	68
Asia y Pacífico	6.000.000	76	86	91	66	60
Caribe	330.000	84	83	87	70	61
África oriental y meridional	20.600.000	90	87	93	78	73
Europa oriental y Asia central	1.800.000	63	81	94	51	48
América latina	2.200.000	82	85	91	69	63
Oriente Medio y África septentrional	180.000	67	74	89	50	44
África occidental y central	5.000.000	80	98	88	78	69
Europa occidental y central y Norte América	2.300.000	91	93	89	85	75

Notas: PVIH: Personas viviendo con VIH, TAR: Tratamiento antirretroviral

A nivel global, según datos presentados por ONUSIDA para el 2021, se estima que el 85% de las personas infectadas estarían diagnosticadas, de estas 88% estarían en tratamiento antirretroviral (TAR) y de estas el 92% habían logrado la supresión viral, a pesar de ser cifras promedadoras, están por debajo de los objetivos de ONUSIDA fijados para el 2020. La cascada varía de manera considerable al compararla entre las diferentes regiones del mundo. Al comparar cada uno de los objetivos, se observa que el primero (número de PVIH diagnosticadas varía por regiones), es el que se ha cumplido peor, con la proporción más baja en Europa oriental y Asia central (63%), y la más elevada Europa occidental y central y Norte América (91%). Al comparar el siguiente objetivo, se observa que la proporción más baja de PVIH diagnosticadas en ART se encuentra en Oriente Medio y África septentrional, donde la cobertura del tratamiento ART es de solo 50%, sobre el total de PVIH. En cuanto al último objetivo, supresión viral entre las personas en ART, se observa que es el objetivo con los niveles de cumplimiento más alto en todas las regiones, aunque ninguna llegaba al objetivo ONUSIDA del 95%. En conjunto total, dos regiones llegaban a los objetivos del tener más del 73% de la PVIH en supresión viral; África oriental y meridional (73%) y Europa occidental y central y Norte América (75%) (Tabla 7-3)..

Un ejemplo de la cascada es la de Cataluña en el 2021, donde se estima que hay unas 33.365 personas viviendo con el VIH, de las cuales el 93% estarían diagnosticadas, el 86,7% estarían en seguimiento clínico, el 83,4% estarían recibiendo TAR y un 81% del total de PVIH habrían logrado la supresión viral (Fig. 7-3). En términos de los objetivos 95-95-95, el 93% están diagnosticados, 90% están recibiendo TAR y el 97% tienen supresión viral.

MONITORIZACIÓN CONDUCTUAL DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

Según la OMS, los sistemas de vigilancia del VIH/sida de segunda generación tienen por objeto observar tanto las tendencias de la infección por el VIH como de los comportamientos que favorecen la epidemia. Los estudios de comportamientos son de dos tipos principales: las encuestas de población general y las de subgrupos específicos de población.

La Encuesta Nacional de Salud Sexual realizada en 2009 por el Observatorio de Salud de la Mujer (OSM) de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) en colaboración con el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) es un claro ejemplo de estudio de comportamiento en población general. Los datos recogidos muestran que los hombres inician sus relaciones sexuales más tempranamente que las mujeres, y que cerca del 40% de los casos, tanto en hombres como en mujeres, no utilizaron ninguna protección en la primera relación sexual. En cuanto a la persona con la que iniciaron sus relaciones sexuales: los hombres se dividen entre la pareja estable y una pareja ocasional, mientras que las mujeres afirman haberlo hecho con su pareja estable en un 85,6% de los casos. El 5,3% de los hombres refieren haber iniciado sus relaciones sexuales pagando a otra persona. Estos son algunos de los resultados proporcionados por la encuesta y que permiten orientar y evaluar las políticas de prevención del VIH en nuestro país.

Por otro lado, algunos subgrupos de población tienen más riesgo que otros de adquirir y/o

Tabla 7-4. Evolución de los principales indicadores conductuales de la infección por VIH recogidos en las encuestas de monitorización bio-conductual realizados en Cataluña en poblaciones clave (CEEISCAT)

<i>Población de personas que se inyectan drogas (últimos 6 meses)</i>					
	2008-2009 N=748	2010-2011 N=761	2012-2013 N=732	2014-2015 N=730	2019 N=697
Ha aceptado jeringuillas usadas*	19,1%	12,6%	12,7%	12,2%	10,8%
Ha pasado jeringuillas usadas*	22,6%	14,5%	15,0%	13,8%	13,2%
Han compartido otro material de inyección de drogas ¹	54,0%	48,9%	61,1%	54,7%	30,2%

<i>Población de mujeres que ejercen el trabajo sexual (últimos 6 meses)</i>					
	2005 N=400	2007 N= 400	2009 N= 400	2011 N= 400	2018 N=400
Uso consistente del preservativo en el sexo vaginal/anal (clientes)*	94,9%	94,5	92,3	90,1	91,1%
Uso consistente del preservativo en el sexo vaginal/anal (pareja estable)*	13,8%	13,0	8,0	5,6	9,4%

Notas: *Test de tendencias significativo; ¹cuchara, filtro o agua para preparar la dosis, nd: no disponible

transmitir la infección por el VIH, sin embargo, no es fácil captar a estos individuos en las encuestas de base poblacional. En Cataluña, por ejemplo, se realizan encuestas transversales de forma bienal desde 1993 en poblaciones clave (encuestas bio-conductuales). Además de información sobre determinantes sociodemográficos y conductuales, se recogen muestras biológicas para estimar la prevalencia de infección por VIH, Hepatitis C y otras ITS en estas poblaciones. La información obtenida de estos estudios permite describir las tendencias en la prevalencia de estas infecciones y sus determinantes, siendo de utilidad para mejorar el diseño de intervenciones preventivas específicas dirigidas a estas poblaciones.

La tabla 7-4 muestra alguno de los indicadores conductuales recogidos a lo largo de los años en la población de personas que se inyectan drogas (PID) y la de mujeres que ejercen el trabajo sexual (MTS). En cuanto a las PID reclutadas en centros de reducción de daños, se observa una disminución en ciertos comportamientos de riesgo relacionados con el uso de drogas como la práctica de compartir jeringuillas usadas (10,8% y 13,2% aceptó o pasó jeringuillas usadas en el estudio de 2019, respectivamente), así como, en la prevalencia de compartir otro material para la inyección de drogas a partir del año 2015 (30,2% compartió otro material de inyección

como la cuchara, el filtro o el agua para preparar la dosis). En cuanto a las MTS, se observa una disminución del uso consistente del preservativo durante el periodo 2005-2018, con 91,1% de las mujeres que afirmaron haberlo usado siempre en sus relaciones sexuales con los clientes en los últimos 6 meses en el 2018. Este porcentaje fue inferior en el caso de las relaciones sexuales con parejas estables (9,4%, 2018). A parte de los determinantes individuales, estrategias multinivel son necesarias para que estas intervenciones sean realmente efectivas, incluyendo factores sociales y estructurales que incrementan la vulnerabilidad al/las VIH/ITS de estas poblaciones clave (el 51,2% de las mujeres que usan drogas inyectadas había sufrido violencia sexual y/o física en los últimos 12 meses (estudio 2019), mientras que el 15,6% de las MTS alguna vez en la vida (2018).

Finalmente, cabe destacar el uso de las nuevas tecnologías de la información como Internet para recoger información sobre determinantes de infección por el VIH y otras ITS. En este sentido, el estudio EMIS-2017 (Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres; www.emis2017.eu) financiado por la Comisión Europea, y realizado en 50 países, recogió información sobre conductas sexuales, consumo de drogas, salud psicosocial, prueba del VIH/ITS, entre otras en hombres gay, bisexuales, y otros HSH mediante un cuestionario online en 33 idiomas y promocionado principalmente en apps y páginas de contacto gay. El total de participantes en EMIS residentes en España fue de 10.634. La edad media fue de 35,2 años (DE: 11,8), siendo Madrid, Cataluña y Andalucía las comunidades autónomas en las que residía un mayor número de encuestados (27,4%, 23,5% y 12,6%, respectivamente). El 21,5% eran personas nacidas fuera de España, mayoritariamente de origen latinoamericano (56,3%). Entre los que habían realizado la penetración anal con una pareja ocasional en los últimos 12 meses (n=7.262), un 60,4% refirió no usar siempre el preservativo. El 14,1% (n=1.482) refirió haber usado drogas estimulantes en los últimos 12 meses para hacer que el sexo fuera más intenso o que durara más tiempo, y el 9,5% (n=1.005) las utilizó en sexo grupal. Entre los que se habían realizado la prueba del VIH alguna vez (n=8.519), el 16,5% declaró tener el VIH (n=1.408), y el 23% (n=2.455) experimentó algún acto de homofobia social (intimidación, insultos o ataques físicos) en los últimos 12 meses.

La información de EMIS-2017 permite describir el nivel y distribución de los determinantes de transmisión del VIH e ITS en HSH, así como las necesidades de prevención y por tanto disponer de información clave que permita mejorar el diseño de las intervenciones preventivas multinivel dirigidas a esta población. El bajo uso del preservativo, el alto consumo sexualizado de drogas, pero también otros factores estructurales como la homofobia social, en nuestro contexto continúan siendo elementos clave que deben de considerarse conjuntamente para que estas estrategias sean realmente efectivas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Pharris A, Spiteri G, Noori T, Amato-Gauci A. Ten years after Dublin: principal trends in HIV surveillance in the EU/EEA, 2004 to 2013. *Eurosurveillance*. 2014 Nov;19(47):20968.

2. IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022.
3. ECDC S. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS. HIV/AIDS surveillance in Europe 2021 – 2020 data. 2021. 1–7 p.
4. Unidad de vigilancia de VIH I y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2020: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida-DG de Salud Pública-Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. 2021.
5. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The Spectrum of Engagement in HIV Care and its Relevance to Test-and-Treat Strategies for Prevention of HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011/03/04. 2011 Mar;52(6):793–800.
6. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. 2014;40.
7. UNAIDS. Understanding Fast-Track Targets. Accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030. *Unaids*. 2015;12.
8. World Health Organization (WHO). Second Generation Surveillance for HIV/AIDS. WHO. World Health Organization; 2006.
9. Ministerio de Sanidad PS e Igualdad O de S de las Mujeres. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual 2009. 2009.
10. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya - CEEISCAT (2021) Sistema Integrat de Vigilància Epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS/VHC a Catalunya (SIVES 2020). Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. <http://www.cceiscat.cat>
11. Folch C, Lorente N, Majó X, Parés-Badell O, Roca X, Brugal T, et al. Drug consumption rooms in Catalonia: A comprehensive evaluation of social, health and harm reduction benefits. *International Journal of Drug Policy*. 2018 Dec; 62:24–9.
12. Folch C, Casabona J, Sanclemente C, Esteve A, González V. Tendencias de la prevalencia del VIH y de las conductas de riesgo asociadas en mujeres trabajadoras del sexo en Cataluña. *Gaceta Sanitaria*. 2014;28(3):196–202.
13. Weatherburn P, Hickson F, Reid DS, Marcus U, Schmidt AJ. European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey (EMIS-2017): Design and Methods. *Sexuality Research and Social Policy*. 2019;1–15.
14. Folch, C; Casabona, J; Meuer S. Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): resultados en España. Ministerio de Sanidad. 2020.

Capítulo 8

La epidemia del VIH/sida en América Latina y el Caribe

Omar Sued, Mauro Schechter, Juan Sierra Madero
Antonio Camiro, Pedro Cahn

Introducción
Epidemiología

Acceso al tratamiento antirretroviral
Características clínicas especiales de la Región

INTRODUCCIÓN

En América Latina y el Caribe la epidemia se concentra en grandes ciudades y en determinados grupos. La prevalencia global estimada en América Latina es del 0,4% con 2.2 millones de personas viviendo con VIH a finales del 2021. En el Caribe la prevalencia es mayor, con un 1,2% para la subregión, lo que la posiciona como la zona más afectada después de África, aunque representa solamente 330.000 personas con VIH, de las cuales el 48% se encuentran en Haití. Según estimaciones de ONUSIDA, cada año se agregan 110.000 nuevas infecciones y 29.000 muertes en la región. Para el Caribe, esas cifras son 14.000 y 5700, respectivamente.

Aunque América Latina fue pionera y líder en la creación de programas de tratamiento antirretroviral, la respuesta en la región se ha estancado en los últimos 10 años. Así, el número de nuevas infecciones ha crecido un 5% desde 2010, mientras que los fallecimientos se redujeron solamente 28% en igual periodo, cifras muy diferentes por ejemplo a África del Sur, donde los diagnósticos se redujeron en 44% y las muertes en 58%.

Hablar sobre VIH/sida en la región es nombrar lo que muchos preferirían evitar: la generalización de la pobreza, las inequidades de género, homofobia y transfobia, la falta de acceso a los servicios de salud y educación de calidad, las migraciones, la ausencia de liderazgo en algunos países, la falta de investigación sobre patrones de transmisión y de recursos domésticos para las acciones de prevención, la presión de algunas iglesias para no promover el uso del condón y leyes no adecuadas a los contextos de la epidemia. Estos son sólo algunos de los factores que caracterizan a la región y que entorpecen la posibilidad de dar una respuesta efectiva al VIH/sida. Continúa la crisis en Venezuela, lo que generó que más de 6 millones de personas

emigren, muchas de ellas personas viviendo con VIH en busca de continuar su tratamiento. Paralelamente, esta es la región con algunas de las respuestas más creativas y enérgicas como lo ejemplifica por ejemplo la respuesta nacional en Cuba, la implementación de intervenciones innovadoras y de alto impacto como la PrEP y la autoprueba de VIH lideradas por Brasil, así como las leyes de matrimonio igualitario y de identidad de género, implementadas inicialmente en Argentina y posteriormente en otros países. La pandemia de CoVID-19 ha agravado la situación, dado el impacto que la misma ha tenido en la región, generando caídas tanto en la oferta de servicios como en la demanda de los mismos, dadas las restricciones a la movilidad y la reestructuración de los servicios ambulatorios, además del profundo impacto en el aumento de la inequidad y la pobreza. La emergencia de la viruela símica impone una carga adicional a los programas, y su impacto real se desconoce al momento de escribir este capítulo.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que de las 2,2 millones de personas viviendo con VIH en América Latina el 82% conoce su estatus serológico, 85% de estas (69% del total) reciben tratamiento y 91% de las tratadas (63%) se encuentran indetectables. La epidemia no es homogénea entre los países ni en el interior de cada uno. En América Latina las mujeres representan el 25% de las nuevas infecciones, y los hombres que tienen sexo con hombres el 48%. La vía más común de transmisión continúa siendo la sexual, con una reducción de los casos por uso compartido de jeringas debido al escaso consumo de drogas endovenosas, en particular en Brasil, Argentina y Uruguay.

La epidemia se concentra en grupos específicos donde alcanza mayor prevalencia. El grupo más afectado es el de las mujeres transgénero, con cifras que alcanzan hasta un 34% de prevalencia y una incidencia de 10 casos cada 100 personas-año en algunos países como Argentina, lo que pone en evidencia el impacto de determinantes estructurales, psicosociales y biológicos que afectan a esta población en particular. La transfobia es evidente, y entre los meses de Octubre 2020 y Setiembre 2021, 311 mujeres transgénero fueron asesinadas en la región. De hecho, Brasil es el país con el mayor número de asesinatos de personas trans en el mundo. Las mujeres trans representan el 6% de los nuevos casos en la región, y tienen una prevalencia regional de VIH del 22,1%. La prevalencia en hombres que tienen sexo con hombres alcanza un 14,4% con una incidencia estimada de 3 casos cada 100 personas-año. Entre el 35 y el 59% de los hombres que tienen sexo con hombres también tienen sexo con mujeres, lo que aumenta las posibilidades de transmisión.

Los jóvenes también resultan una población vulnerable. La inequidad, la falta de políticas e implementación en educación sexual, la marginalización y la tendencia a adoptar comportamientos de riesgo, entre otros, aumentan su vulnerabilidad. Se calcula que un tercio de las nuevas infecciones se produce entre jóvenes de 15 a 24 años. En el Caribe, el 40% de los casos tiene menos de 24 años y la prevalencia en mujeres jóvenes es el doble que en los hombres de la misma edad.

En relación a los niños, se estima que a finales del 2021 vivían con VIH, 29.000 niños menores de 15 años en América Latina y otros 5700 en el Caribe. Se han hecho importantes avances en el control de la transmisión vertical del VIH, incluyendo el lanzamiento de una estrategia regional de eliminación que resultó en una reducción de las nuevas infecciones en niños en un 24% entre 2009 y 2013, aunque la tasa de transmisión vertical en América Latina sigue en un nivel alto (11.4%). En 2015, Cuba fue el primer país del mundo en recibir la validación por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la eliminación de la transmisión de madre a hijo del VIH y la sífilis y desde entonces 7 países y territorios del Caribe han validado la interrupción de la transmisión (Anguila, Antigua y Barbuda, Bermuda, Islas Caimán, Montserrat y San Cristobal y Nieves).

Los factores estructurales y diversas dinámicas locales establecen también otros ambientes de riesgo en diferentes regiones. El diagnóstico tardío es muy variable, con una proporción de casos diagnosticados en el estadio de enfermedad avanzada del 10% en Uruguay a 44% en Paraguay y Guatemala. En América Central la migración a través de la frontera entre Guatemala y México establece un microambiente de mayor riesgo, agravado por el aislamiento, el impacto socioeconómico del desplazamiento y la violencia de género, creando situaciones únicas para la prevención en la frontera.

En las prisiones la prevalencia de VIH se sitúa entre 5-10%. Algunos estudios moleculares no pudieron detectar patrones de transmisión intra-institucional pero sí una alta tasa de fallo virológico entre las personas en tratamiento, asociada a una alta tasa de resistencia a los antirretrovirales, lo que muestra los fracasos del modelo de atención entre personas privadas de libertad y pone en evidencia la necesidad de reformas que faciliten el diagnóstico y el tratamiento de estas personas.

Varios pueblos originarios como los Garifunas (Honduras), Chayahuitas (Perú), Warao (Venezuela) y Wayuu (Colombia) y otros grupos étnicos del Amazonas tienen tasas de infección por VIH por encima del 4%. La falta de conocimiento sobre la prevención, diferencias culturales en los patrones sexuales y fundamentalmente la pobreza, mayor discriminación y limitado acceso a la salud explican la mayoría de estas microepidemias.

ACCESO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

América Latina y el Caribe es la región con mayor acceso a la terapia antirretroviral entre las regiones de bajos y medianos ingresos y todos los países cuentan con políticas de acceso gratuito a la terapia. A final del 2021, el 69% del total de personas con VIH de América Latina y el 70% en el Caribe estaban en tratamiento. Respecto al acceso a la pauta recomendada por la OMS de tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) y dolutegravir (DTG), todos los países han introducido la indicación de DTG en sus guías, aunque la existencia de patentes limita su uso en México, Colombia y Trinidad y Tobago. Venezuela, Haití, El Salvador, Cuba, Bolivia y Nicaragua tienen más del 75% de sus pacientes en tratamiento con la combinación a dosis fija de TDF-3TC-DTG,

a la que se puede acceder a un costo mensual de menos de 5 USD a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). El tratamiento y la supresión viral son significativamente inferiores en niños y se espera que la introducción de DTG pediátrico genérico pueda mejorar esta situación.

Existen varios desafíos para poder lograr el control de la epidemia, entre los que se pueden mencionar la significativa proporción de personas que aún no conoce su infección, la pérdida de seguimiento entre aquellas que se encuentran en tratamiento y el estigma que dificulta el acceso, la retención y la adherencia al tratamiento. En Argentina, en un estudio realizado entre 1.197 personas para medir el estigma y la discriminación, se concluyó que el 58% de las personas había sufrido algún tipo de discriminación activa y que el 92% reconocía auto-discriminación. El miedo al estigma también funciona como una barrera para solicitar la prueba de VIH. Se estima que un 23% de las personas infectadas en nuestra región desconocen su situación serológica, lo que contribuye a un acceso tardío al tratamiento. Entre 1999 y 2010, el 76% de las personas que iniciaron tratamiento ya presentaban una enfermedad definitiva de sida o CD4 menor a 200 células/mm³. El inicio en estadios tan avanzados limita la recuperación inmunológica y la tolerancia al tratamiento y hasta un 28% de individuos tienen que modificar o suspender el tratamiento durante el primer año, principalmente por toxicidad. Aunque el acceso al tratamiento es gratuito, los sistemas de salud tienen varias limitaciones que dificultan el seguimiento o la provisión continua de antirretrovirales. De todos modos, en los principales centros de referencia la retención, el inicio de tratamiento y la supresión virológica ha aumentado sostenidamente en los últimos años. La epidemia de COVID-19 ha obligado a implementar la dispensación trimestral de medicamentos, lo que facilita la retención. Un meta-análisis sugiere que la adherencia promedio en la región es del 70%, con tasas ligeramente mayores en países más pobres. Las principales barreras son el abuso de alcohol y drogas, el desempleo, la depresión y el número de comprimidos. El 18% de las personas que ingresan a programas en tratamiento se pierden en el seguimiento en los primeros cinco años. Otro desafío importante es el envejecimiento de la población que recibe tratamiento. Entre el año 2000 y 2015 se triplicó la cantidad de personas con VIH mayores de 50 años, lo que resalta la necesidad de adaptar los servicios y los modelos de atención a estos cambios.

Coste del tratamiento antirretroviral

El coste de atención y tratamiento representan la mayor parte del gasto en la región ya que ocupa el 79% de los fondos públicos destinados a la respuesta a la epidemia. Solamente el 15% se invierte en prevención y esto se explica, por un lado, porque muchas de las actividades de prevención se registran en los fondos regulares de los sistemas de salud, pero también por el alto precio de los antirretrovirales. En 2008, el gasto mensual en atención y tratamiento se situaba en 499 dólares por mes en Honduras, mientras que en el mismo año en México se invertían 3128 dólares. El 75% de este costo se atribuye al tratamiento antirretroviral. La utilización de sistemas de compra internacional como el Fondo Estratégico de la OPS o las rondas de nego-

ciación conjunta han permitido disminuir el precio significativamente en los últimos años pero sigue existiendo una gran variación de precios ya que no todos los países utilizan estas herramientas. Por ejemplo, el costo de una combinación triple a dosis fija de emtricitabina, tenofovir y efavirenz varía entre 158 y 2.643 dólares. Los esfuerzos para estandarizar el tratamiento a TDF-3TC-DTG, procuran reducir la cantidad de diferentes esquemas de tratamiento que se utilizan en primera y segunda línea, que representan el 71 y 27% de los pacientes, respectivamente. El 3% de los pacientes utiliza fármacos de tercera línea, de muy alto precio debido a la falta de genéricos y el alto costo de los fármacos originales. Según estudios de la región, a los 5 años de tratamiento hasta el 6% de los pacientes va a requerir esquemas de tercera línea, siendo los predictores más frecuentes el sexo femenino, los jóvenes y la presencia de sida al inicio de tratamiento. La resistencia transmitida a efavirenz o nevirapina en personas sin tratamiento previo se sitúa en el 11.4% pero en algunos países como El Salvador o Honduras supera el 15%.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ESPECIALES DE LA REGIÓN

En América Latina y el Caribe, los pacientes con VIH presentan el mismo espectro de enfermedades oportunistas que en el resto del mundo, al que se agregan además varias patologías regionales. Además, en esta región, los pacientes suelen tener más eventos oportunistas que en países desarrollados, en particular los niños, probablemente debido a una suma de factores como una mala nutrición, mayor exposición a patógenos y fallas estructurales sociales o del sistema de salud. La tuberculosis es una de las patologías oportunistas más frecuentes. Entre el 5 al 15% de los casos de tuberculosis se asocia a VIH y es la principal causa de muerte en personas coinfectadas, incluso en grandes ciudades como Buenos Aires.

De especial interés es la histoplasmosis. Algunas estimaciones sugieren que entre pacientes con VIH esta enfermedad produce más muertes que la tuberculosis. La disponibilidad de pruebas rápidas en el punto de atención para antígenos urinarios tanto de tuberculosis como para histoplasmosis, y su uso en forma de tamizaje sistemático para cualquier persona con enfermedad avanzada por VIH sin tratamiento pueden mejorar la capacidad diagnóstica e incluso reducir la mortalidad hasta en un 10% al año de implementar estos programas, como lo demuestran experiencias en Guatemala, Paraguay y Argentina.

Otras enfermedades frecuentes en la región incluyen la enfermedad de Chagas, leishmaniasis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, infección crónica por HTLV, y amebiasis, algunas de las cuales se describen con más detalle en el capítulo 15.

PrEP y Autoprueba en Latinoamérica y el Caribe

Los programas de PrEP y autoprueba de VIH se están consolidando en la región, con Brasil como el país que lidera estas innovaciones. Aproximadamente 60.000 personas recibían PrEP al final del 2021 (50% de crecimiento en un año), pero muy por debajo de la cifra necesaria para generar un impacto significativo. Un estudio (IMPREP) llevado a cabo en Brasil, México y Perú,

incluyó 10.000 personas en PrEP y está produciendo importantes resultados para la región. En 2021, el número de países que tienen guías o normas recomendando la autoprueba alcanzó a catorce. Las barreras más importantes para la adopción de la PrEP son la falta de conocimiento, el estigma y el temor al aumento de la resistencia y las enfermedades de transmisión sexual.

DOS EJEMPLOS REGIONALES: BRASIL Y MÉXICO

Brasil

Brasil es ampliamente elogiado por haber sido el primer país en desarrollo en brindar acceso gratuito y universal a la terapia antirretroviral, así como por su enfoque directo y franco en la prevención de la transmisión del VIH.

En 2013, Brasil se convirtió en el primer país en desarrollo en recomendar el inicio del tratamiento antirretroviral para todas las personas infectadas por el VIH, independientemente del CD4, una decisión que precedió a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud en tres años. En 2017, Brasil volvió a mostrar su espíritu pionero, convirtiéndose en el primer país en desarrollo en recomendar el inicio del tratamiento con un inhibidor de la integrasa a todas las personas con infección por el VIH, recomendación posteriormente dos veces modificada para las mujeres en edad fértil. El espíritu pionero de Brasil se confirmó una vez más el 01 de diciembre de 2017, ya que fue el primer país en vías de desarrollo en incorporar la provisión de PrEP gratuita al servicio público, aunque en números muy por debajo de lo necesario.

La notificación de los casos de sida es obligatoria desde 1986; la infección por VIH desde 2014. Sin embargo, solo desde 2016, cuando se unificaron las bases de los datos de laboratorio nacionales y la distribución de antirretrovirales, se cree que el sub registro de casos no es significativo. Desde 2012, ha habido una disminución en el número de casos de sida en Brasil, que pasó de 21,4/100.000 habitantes a 17,8 / 100.000 habitantes en 2018, con una disminución del 16,8%. De 2000 a junio de 2019 se notificaron 125.144 mujeres embarazadas infectadas por el VIH, de las cuales 8.621 fueron notificadas en 2018 (2,9/1.000 nacidos vivos). También en 2018 se registraron 10.980 muertes atribuidas al VIH / SIDA (CIE10: B20-B24), con una tasa de mortalidad estandarizada de 4,4/100.000 habitantes, una disminución del 22,8% entre 2014 y 2018. En 2018 se diagnosticaron 43.941 nuevos casos de VIH y 37.161 casos de sida (17,8/100.000 habitantes), totalizando, de 1980 a junio de 2019, un total de 966.058 casos en el país. Los datos de 2020 no pueden considerarse confiables debido a la movilización local de profesionales de la salud provocada por la pandemia de COVID-19, que ciertamente provocó el registro de casos.

La mayoría de los casos nuevos de infección por el VIH se concentran en el grupo de edad de menores de 29 años. Hubo un aumento en el número de nuevas infecciones entre los jóvenes de 15 a 19 y de 20 a 24 años, del 62,2% al 94,6%, respectivamente, entre 2008 y 2018. La tasa de detección fue más alta en 50,9 casos/100.000 habitantes en el grupo de 25 a 29 años. Sin embargo, esto es consecuencia del relativo abandono de la prevención debido a la concen-

tración de recursos materiales y humanos exclusivamente en la expansión del tratamiento. Si, por un lado, se reflejan en la caída de la mortalidad, por otro se ha asociado a un marcado aumento de la incidencia de infecciones, especialmente entre los jóvenes y otras poblaciones más vulnerables.

Entre enero de 1980 y junio de 2021, se diagnosticaron 1.045.355 casos de sida en Brasil. De 2012 a 2020 hubo una disminución del 35,7% en la tasa de detección de nuevos casos de sida. Brasil tiene grandes desigualdades socioeconómicas y la epidemia del VIH es un reflejo de ello. Entre 2010 y 2020, en las regiones más prósperas del sur y sureste, hubo una caída del 45,6% y 43,0%, respectivamente, en el número anual de nuevos casos de sida. En la región norte, más pobre, la caída en el mismo período fue sólo del 10,5%. En cuanto a las mujeres embarazadas y la raza/color auto informado, la proporción de mujeres morenas ha crecido desde el inicio de la serie y, desde 2012, son las responsables de la mayoría de los casos en el país, por delante de las mujeres blancas embarazadas desde entonces. En 2020, el 50,6% de las embarazadas se declararon morenas, el 14,5% negras y el 30,9% blancas.

Al cierre de 2019, 731.000 personas estaban recibiendo antirretrovirales en la red pública. Si bien al cierre de 2020 había 772.000 personas vinculadas al sistema de dispensación de medicamentos (un aumento del 5,4 %), hubo una disminución del 14,6 % en el número total de dispensaciones, lo que refleja el impacto en los servicios públicos de salud de la pandemia de COVID-19, que, para octubre de 2022, ya había matado a casi 700.000 brasileños.

Desde 2015, el porcentaje de pacientes que se presentan tarde a los servicios de salud se ha mantenido sin cambios. Sin embargo, existe una disminución en la mediana del valor de CD4 al diagnóstico entre 2009 (38% < 200 linfocitos CD4+/mL) a 2016 (27%), manteniéndose estable desde entonces. La cantidad de personas que presentan recuentos inferiores a 100 células/mL también se ha mantenido estable desde 2016 (16 %). La estabilidad es más marcada en los grupos de edad hasta los 29 años, mientras que el grupo de mayor edad (50 años o más) muestra una tendencia a aumentar la proporción de individuos con recuentos de CD4 por debajo de 200 células/mL al llegar a los servicios de salud. En 2020, alrededor del 81% de las personas diagnosticadas con infección por VIH estaban en tratamiento antirretroviral en Brasil.

Desde 2014 existe una gran proporción que inicia tratamiento con un recuento de linfocitos CD4+ superior a 500 células/mL, lo que corresponde a más de un tercio del total de los que iniciaron en 2020 y 2021. Además, hay un aumento significativo de la proporción de personas que comenzaron el tratamiento menos de un mes después de tomar CD4 (más de la mitad a partir de 2018). De los pacientes en terapia antirretroviral durante dos años o más, se estimó que el 89 % tenía una carga viral inferior a <50 copias/mL.

En cuanto a la cascada de tratamiento, entre 2012 y 2020 hubo un aumento del 66 al 82% de personas diagnosticadas que estaban vinculadas a los servicios de salud y del 44 al 71% de las que estaban en terapia antirretroviral. En cuanto a la supresión viral (<50 copias/mL), hubo un aumento del 35% al 63% en el mismo período. En otras palabras, aunque ha habido un gran avance, Brasil aún está lejos de alcanzar la meta del 90-90-90.

México

En 1983 se identificaron los primeros casos de infección por VIH México. En 1988, el gobierno crea al Comité Nacional para la Prevención del SIDA (CONASIDA). En 1998 se iniciaron los programas de tratamiento antirretroviral (TAR) en el sector público, al principio con cobertura solo para aquellos asegurados por programas de seguridad social como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), instancia destinada solo para trabajadores asalariados, lo cual limitaba el acceso a la TAR a una minoría de los pacientes. No fue sino hasta el 2003, cuando gracias al conjunto de esfuerzos de académicos, sociedad civil y autoridades, se creó un programa de acceso universal al TAR.

La última actualización del registro nacional de casos de VIH y SIDA, con fecha de 30 de octubre del 2020, reporta a la fecha un número total de 186,944 personas y 6,478 casos incidentes durante 2017. Ambas cifras equivalen a 145.31 y 5.03 casos por cada 100,000 habitantes respectivamente. Sin embargo, estimaciones de ONUSIDA y del CENSIDA indican una mayor cantidad de personas que viven con VIH, reportando en sus estimados del 2018 una prevalencia calculada de 230,000 (RIQ=200,000-270,000) y una incidencia anual calculada de 11,000 (RIQ=7,600-14,000); lo cual sugiere que existe un déficit en la proporción de personas que se diagnostican cercano al 20%.

En el Informe de CENSIDA al cierre del 2019, se reporta un total de 167,900 pacientes recibiendo TAR en las diferentes instituciones del país. En el último año entraron a tratamiento 23,056 personas.

La mayoría de los pacientes en TAR reciben sus fármacos mediante uno de tres programas públicos. El primero es INSABI (antes Seguro Popular), el cual recibe financiamiento presupuestario directo, en contraste con el fondo de gastos catastróficos que financiaba al Seguro Popular. Este programa provee el TAR a 98,765 pacientes, lo cual representa aproximadamente al 58.8 % de todas las personas que lo reciben en México. El resto de los pacientes recibe su TAR a través de los sistemas de Seguridad Social para personas con empleo formal (IMSS para empresas privadas e ISSSTE para el Estado).

ONUSIDA estima que de la prevalencia calculada de 230,000 personas que vive con VIH en México, el 76% conoce su diagnóstico, 70% reciben tratamiento y 63% tienen supresión viral. El punto más débil de la cascada es la alta proporción de personas no diagnosticadas que se deriva en un porcentaje alto de presentación tardía a atención e inicio de TAR que oscila entre un 36% hasta un 48%.

En México la epidemia de VIH está mayoritariamente concentrada afectando principalmente hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con una relación hombre: mujer a nivel nacional 4:1. En regiones del sur y sureste del país, caracterizadas por condiciones económicas más desfavorables y mayor porcentaje de población rural la relación hombre mujer es menor llegando a ser hasta de 2:1.1 En regiones fronterizas con Estados Unidos de América hay mayor transmisión entre usuarios de drogas inyectables.

Según ONUSIDA la prevalencia en grupos específicos de riesgo es la siguiente: personas pri-

vadas de su libertad 0.7% , usuarios de drogas intravenosas 2.5%, trabajadores sexuales 7.0%, HSH 17.3% y mujeres transgénero 17.4%.

En México, las mujeres se enfrentan a diversas barreras socioculturales para la atención del VIH, las cuales se derivan de la situación de dependencia económica y cuidado de los hijos, así como a la falta de empoderamiento social, desigualdades y restricciones en la movilidad. Es por esto que tienden a tener un peor desempeño en la atención clínica, como una mayor presentación tardía a la atención y/o una menor retención en atención (81% vs 84% a un año y 49% vs 63% a 5 años), aunque paradójicamente tienen una menor tasa de mortalidad (1,3 por cada 100,000 habitantes vs 6,4 por cada 100.000 habitantes en el 2017).

Las acciones de prevención de la transmisión vertical del VIH han resultado en un descenso en el número de casos reportados de infección en niños, de 131 casos nuevos reportados en el 2013 a 16 en el 2020; sin embargo aún persisten deficiencias importantes como una baja tasa de tamizaje de pacientes embarazadas, con solo el 63% de las atendidas en la Secretaría de Salud y 83,2% en el IMSS recibiendo el tamizaje en el 2019.

En México el acceso universal a TAR no tuvo el efecto esperado en la mortalidad atribuida al VIH en los primeros años de su implementación, sin embargo en los últimos años se ha observado una reducción del 19% (de 4,7 muertes por cada 100.000 habitantes en el 2008 a 3,8 muertes por cada 100.000 habitantes en el 2016). La causa principal de muerte en personas con VIH en México continúan siendo las enfermedades oportunistas condicionadas por la proporción de diagnósticos tardíos.

Existen retos importantes como la falta de herramientas confiables de monitoreo de la epidemia en todos los sistemas de atención. El diagnóstico tardío sigue siendo prevalente en la mayor parte del país como resultado de factores sociales, económicos, estigma y del sistema de salud. Existe una gran brecha en la implementación eficiente de medidas de atención integral y acceso derivadas en buena parte de un Sistema de Salud fragmentado y poco accesible. Finalmente las estrategias novedosas de prevención como PrEP tienen aún un rezago importante en su acceso a nivel nacional.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. UNAIDS Data 2021, en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids-update_en.pdf
2. Avila-Rios S, Sued O, Rhee SY, et al. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 11, e0158560. (2016).
3. Rebeiro PF, Cesar C, Shepherd BE, et al. Assessing the HIV Care Continuum in Latin America: progress in clinical retention, cART use and viral suppression. J Int AIDS Soc. 19, 20636 (2016)
4. Piñeirúa A, Sierra-Madero J, Cahn P, et al. The HIV care continuum in Latin America: challenges and opportunities. Lancet Infect Dis, 15:833-839 (2015).
5. Cesar C, Shepherd BE, Jenkins CA, et al. Use of third line antiretroviral therapy in Latin America. PLoS One. 9m e106887 (2014).

6. García, P. J., Bayer, A. & Cárcamo, C. P. The changing face of HIV in Latin America and the Caribbean. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 11, 146–157 (2014).
7. Poteat, T., Reisner, S. L. & Radix, A. HIV epidemics among transgender women. *Curr Opin HIV AIDS* 9, 168–173 (2014).
8. Miller, W. M., Buckingham, L., Sánchez-Domínguez, M. S., Morales-Miranda, S. & Paz-Bailey, G. Systematic review of HIV prevalence studies among key populations in Latin America and the Caribbean. *Salud Publica Mex.* 55, (2013).
9. Goldenberg, S. M., Strathdee, S. A., Perez-Rosales, M. D. & Sued, O. Mobility and HIV in Central America and Mexico: A critical review. *J. Immigr. Minor. Heal.* 14, 48–64 (2012).
10. Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio PF, Crabtree-Ramírez B, et al. Trends in proportion of older HIV-infected people in care in Latin America and the Caribbean: a growing challenge. *Epidemiol Infect.* 2018;146:1308-1311.
11. Costa, J. de M., Torres, T. S., Coelho, L. E, & Luz, P. M. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 2018, 21, e25066
12. Sued O, Cahn P. Latin American priorities after 40 years of the beginning of the HIV pandemic. *Lancet Reg Americas.* 1 (2921) 100024

Capítulo 9

Mecanismos de transmisión y estrategias de prevención de la infección por VIH

Profilaxis pre y post-exposición

Pep Coll, Ferran Pujol, Lorna Leal, Cinta Folch, Jordi Casabona,
Daniel Podzamczar, Felipe García

**Mecanismos de transmisión
de la infección por VIH**

**Profilaxis pre y post-exposición
Prevención de la transmisión de la
infección por VIH**

La infección por el VIH se ha transformado hace años en una infección crónica con una supervivencia prolongada y una excelente calidad de vida para la mayoría de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. Sin embargo sigue siendo una enfermedad que no se cura y por lo tanto la prevención es una herramienta primordial en la lucha contra la expansión de la epidemia. En el presente capítulo se exponen los mecanismos de transmisión de la infección por el VIH, formas de prevención y específicamente la profilaxis pre y post-exposición.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

Las vías de transmisión de la infección por VIH se describieron a principio de los años ochenta. A pesar de que el VIH se ha aislado en diferentes líquidos orgánicos (como la saliva, las lágrimas o las secreciones bronquiales) y tejidos (médula ósea, nódulos linfáticos), los datos epidemiológicos limitan la transmisión efectiva del virus solamente a través de la sangre y productos plasmáticos contaminados, semen, secreciones vaginales y cervicales, y la leche materna durante la lactancia.

No existe evidencia epidemiológica alguna que haya otros mecanismos de transmisión. La convivencia, los contactos físicos habituales, el sudor, la saliva, la orina, las heces, la tos, los insectos, las piscinas, etc., no son vías de transmisión del virus porque no son capaces de introducir suficiente cantidad de virus en el huésped como para producir una infección.

A continuación se revisan los aspectos más importantes de cada uno de los mecanismos de transmisión.

Transmisión parenteral

La sangre, al contener elevadas concentraciones del virus, constituye un vehículo de gran efectividad para transmitir el VIH de una persona infectada a otra que no lo está.

Los factores de coagulación utilizados para el tratamiento de distintas formas de hemofilia constituyeron una importante fuente de transmisión hasta que en 1985 se sistematizó la técnica de calentamiento en su proceso de elaboración. Así mismo, las transfusiones sanguíneas constituyeron una importante fuente de transmisión en todo el mundo pero con la aplicación del cribaje de todas las donaciones sanguíneas desde 1986, han eliminado prácticamente esta vía de transmisión. En nuestro país, desde 1987, todos los bancos de sangre realizan un control analítico exhaustivo de las donaciones y un cribaje de la idoneidad de las personas que donan. Desde esa fecha no existe ningún caso documentado de infección por VIH a través de sangre o hemoderivados.

La transmisión del VIH mediante el uso compartido de material de inyección entre las personas que se inyectan drogas es una forma de importante de transmisión en muchos países, aunque ha disminuido significativamente en la mayoría de países de renta alta, debido sobre todo a los programas de reducción de daños y a la disminución de esta vía de consumo de drogas. No obstante, en algunos países de renta alta se podría producir un aumento en la prevalencia de uso de la vía endovenosa para drogas recreativas utilizadas durante las relaciones sexuales, especialmente entre hombres que tienen sexo con hombres (fenómeno denominado *slamming*). Además del hecho de compartir agujas o jeringuillas y otro material para la inyección (filtros, cucharas, técnicas de *back* y/o *front-loading*), el tiempo de drogadicción y la frecuencia de la inyección son factores asociados al riesgo de infección.

En el medio laboral, la exposición a material quirúrgico o agujas contaminadas por VIH constituye un riesgo muy pequeño de infección (0,3%). El riesgo de infección tras la exposición depende de las características del paciente fuente, del tipo de exposición y del estado serológico de la persona expuesta.

Transmisión sexual

Las relaciones sexuales sin preservativo o sin uso de profilaxis pre-exposición (PrEP) con una persona infectada por el VIH con carga viral detectable (ya sea por no estar en tratamiento anti-retroviral o por fracaso del mismo), es uno de los principales mecanismos de transmisión de la infección a nivel mundial.

En la Tabla 9-1 se muestran las prácticas sexuales relacionadas con la transmisión del VIH de mayor a menor riesgo.

Existen múltiples factores que aumentan el riesgo de transmisión: fase aguda de la infección (o primoinfección), el nivel de carga viral del VIH, coexistencia con otras infecciones de transmisión sexual ulcerativas, y en general todas las prácticas sexuales que favorezcan la aparición de lesiones en la mucosa.

Tabla 9-1. Estimación de riesgo de transmisión por VIH por contacto según el tipo de exposición si el individuo fuente está infectado por VIH.

<i>Tipo de exposición</i>	<i>Riesgo por 100 exposiciones a una fuente infectada por VIH (IC 95%)</i>
Exposición parenteral	
Transfusión sanguínea	92,5 (89-96,1)
Compartir jeringuillas	0,63 (0,41-0,92)
Punción percutánea accidental con aguja	0,23 (0,00-0,46)
Exposición sexual sin preservativo y/o sin PrEP	
Contacto anal receptivo	1,38 (1,02-1,86)
Contacto anal insertivo	0,11 (0,04-0,28)
Contacto vaginal receptivo	0,08 (0,06-0,11)
Contacto vaginal insertivo	0,04 (0,01-0,14)
Sexo oral receptivo	Bajo (0-0,04), no es cero
Sexo oral insertivo	Bajo (0-0,04), no es cero

Nota: Adaptado de Patel P. AIDS 2014

Transmisión vertical

La transmisión del VIH de una mujer infectada por VIH a su hijo (transmisión vertical o perinatal) puede ocurrir durante el embarazo, sobre todo durante el parto y en el postparto a través de la leche materna.

En ausencia de tratamiento antirretroviral, el riesgo de transmisión oscila alrededor del 20%, siendo el estadio clínico de la infección en la madre durante el embarazo uno de los factores de riesgo más consistentemente identificados.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL VIH

Las estrategias de *prevención primaria* tienen como objetivo evitar la adquisición de la infección por VIH dado que se produzca la exposición al mismo. Pueden ser universales, dirigidas a la población general; selectivas, dirigidas a grupos poblacionales con mayor riesgo y/o vulnerabilidad al VIH (ya sea por sus características sociodemográficas o por una elevada incidencia en determinados colectivos); e individuales, cuando son intervenciones dirigidas a individuos y no a grupos. En España se recomiendan intervenciones específicas dirigidas a los grupos con mayor riesgo y/o vulnerabilidad como los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), personas que se inyectan drogas (PID), personas que ejercen la prostitución y sus clientes, inmigrantes, jóvenes y adolescentes, mujeres y población penitenciaria.

Una vez se ha producido la adquisición del VIH, el objetivo principal de la *prevención secundaria* es disminuir al máximo los efectos de la infección, mediante el diagnóstico y tratamiento precoz de la misma, que mejoran el pronóstico y permiten reducir el riesgo de transmisión a ter-

ceros. Existen múltiples estrategias para mejorar el diagnóstico precoz del VIH incluyendo los cribados sistemáticos y periódicos en poblaciones a riesgo, el uso de tecnologías rápidas, el uso de criterios de testado que aumentan la efectividad del mismo, como las enfermedades o condiciones indicadoras, el uso de nuevas tecnologías.

Finalmente, el tratamiento de la infección por VIH y de las infecciones oportunistas constituirían los objetivos principales de la *prevención terciaria*, para enlentecer el curso de la infección y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Transmisión parenteral

La prevención de la transmisión parenteral del VIH en PID tiene como objetivo disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas al consumo de drogas, minimizando sus efectos negativos sobre la salud individual y colectiva. Desde esta perspectiva, se acepta el mantenimiento del consumo de drogas, dejando la abstinencia como objetivo alcanzable a largo plazo y se intenta educar a las personas que las consumen sobre la prevención de los daños asociados a su administración. El conjunto de estas intervenciones se denomina «Programa de reducción de daños» y según una revisión del ECDC y el EMCDDA incluye las siguientes estrategias clave:

1. Programas de intercambio de agujas y jeringuillas: provisión y acceso a material de inyección estéril.
2. Vacunación contra la hepatitis A, hepatitis B, gripe, tétanos y neumococo para personas VIH positivas.
3. Tratamiento de la drogodependencia como los programas de mantenimiento con metadona, entre otros.
4. Ofrecer de forma sistemática la realización de pruebas de detección y asesoramiento del VIH y hepatitis virales.
5. Derivación y tratamiento de pacientes con VIH, hepatitis, tuberculosis y otras infecciones de transmisión sexual.
6. Promoción de la salud: Consejo individual para la adquisición de conductas de menor riesgo relacionadas con el uso de drogas inyectadas y con la transmisión del VIH por vía sexual.
7. Provisión de servicios según las necesidades de los usuarios y condiciones locales: locales fijos, unidades móviles y otras actividades de acercamiento (*outreach*). La Profilaxis Pre-exposición del VIH (PrEP) debería ofrecerse a las PID, ya que se ha demostrado también su eficacia en estas personas

Transmisión sexual

La prevención primaria de la transmisión sexual del VIH se basa en:

1. Uso sistemático del preservativo masculino o femenino

2. Uso de la PrEP (ver apartado a continuación)
3. Circuncisión masculina: diferentes ensayos clínicos han demostrado que, en áreas de elevada prevalencia de VIH, reduce el riesgo de adquisición del VIH vía heterosexual en hombres en un 60%.

La prevención primaria del VIH también incluye la prevención de aquellos cofactores que aumenten la susceptibilidad e infectividad al VIH, en este sentido tanto el uso de drogas recreativas que disminuyen la percepción de riesgo, los problemas de salud mental que pueden conllevar la búsqueda del riesgo, así como las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) –tanto bacterianas, como víricas- que pueden aumentar la infectividad y la susceptibilidad al VIH, son claves y tienen que estar incluidas en todos los programas de prevención. Factores estructurales, como el estigma, la discriminación y desigualdades de género, aumentan la vulnerabilidad frente al VIH e ITS y crean disparidades en la salud y en el acceso a los servicios de salud, por lo que deberían también de considerarse en las estrategias de prevención a desarrollar.

A pesar de que el tratamiento antirretroviral no es una medida de prevención primaria, el hecho de que una persona infectada por el VIH sea tratada efectivamente y consiga una carga viral no detectable, conlleva que no transmita el VIH por vía sexual. Esto hace que pueda llegar a tener un efecto poblacional y reducir la incidencia del VIH. Por ello se utiliza el término tratamiento como prevención (*Treatment as prevention*, TasP).

Otras intervenciones biomédicas que han demostrado su eficacia o efectividad para prevenir la transmisión sexual del VIH, incluyen respectivamente la profilaxis pre-exposición (PrEP) y la profilaxis post-exposición (PEP).

En general la cobertura y la adherencia son los determinantes que más pueden influir en la efectividad de una intervención biomédica. En el caso del TasP es evidente que si no existe una adecuada cobertura y por tanto unos programas de detección precoz efectivos, su efectividad e impacto poblacional –que es lo que desde una perspectiva de salud pública interesa- serán muy pequeños.

Transmisión vertical

Se describe detalladamente en el capítulo 30.

Prevención combinada

Los esfuerzos de prevención del VIH hasta la fecha se han centrado principalmente en reducir el riesgo individual, sin prestar demasiada atención a los factores estructurales o contextuales que incrementan la vulnerabilidad al VIH – entorno socio cultural, económico, político y jurídico. El enfoque conocido como *prevención combinada* o *prevención de alta eficacia* ofrece las mejores perspectivas para abordar las debilidades actuales de los programas de prevención del VIH y se basa en combinar estrategias de intervención conductuales, biomédicas y estructurales.

Las intervenciones preventivas *conductuales* se definen como aquellas intervenciones que tratan de modificar los comportamientos, actitudes y creencias a nivel individual, grupal y/o comunitario.

Las intervenciones preventivas *biomédicas* utilizan una combinación de medios clínicos y médicos para buscar reducir el riesgo físico de contraer el VIH: métodos de barrera, microbicidas, circuncisión masculina, diagnóstico y tratamiento de infecciones de transmisión sexual, uso de antirretrovirales (TasP, PrEP y PEP) y vacunas.

Las intervenciones preventivas estructurales tienen como objetivo promover cambios sociales, políticos y ambientales que afectan al riesgo individual y comunitario del VIH, restringen el acceso a servicios apropiados, limitan el acceso a la prueba o tratamiento del VIH e incrementan la vulnerabilidad de la comunidad al VIH.

Conclusiones

Hay distintos niveles de evidencia para distintas intervenciones preventivas, tanto conductuales, biomédicas como estructurales. En ausencia de una vacuna preventiva eficaz es imprescindible utilizar todas las intervenciones posibles de una forma proporcional, integrada y sostenida para conseguir una respuesta individual y poblacional efectiva. Las intervenciones deben priorizarse en función del escenario epidemiológico local, de la evidencia científica respecto a su eficacia y efectividad, así como a su viabilidad, incluyendo en este caso los recursos económicos pertinentes. Para ello, tal y como pide la OMS y UNAIDS, es básico que los países cuenten, no solo con los clásicos sistemas de vigilancia epidemiológica, sino también con los sistemas de información necesarios para monitorear y evaluar las medidas de prevención, control y asistencia dirigidas al VIH y enfermedades asociadas. En estos momentos sólo la prevención combinada en el contexto de una asistencia universal puede disminuir el impacto de la epidemia del VIH a medio largo plazo.

PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN

La utilización de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por el VIH en personas no infectadas (PrEP) se basó inicialmente en la eficacia demostrada en modelos animales. En estos estudios el uso del nucleótido Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) y sobre todo su combinación con emtricitabina (TDF/FTC) conseguía evitar la infección de macacos expuestos al SIV por vía rectal.

Evidencia de la eficacia de la PrEP

Estos últimos años ha habido un importante desarrollo de ensayos clínicos que han demostrado la eficacia y seguridad de la PrEP, y que se ha confirmado en estudios observacionales y de demostración implementados en diferentes países.

Se ha demostrado la eficacia de la PrEP oral en diversos ensayos clínicos realizados en parejas heterosexuales serodiscordantes, independientemente del miembro infectado, hombres heterosexuales, mujeres, hombres que tiene sexo con hombres (HSH), personas que se inyectan drogas y mujeres transgénero.

Estos estudios se han realizado casi exclusivamente con las combinaciones TDF/FTC, administradas de forma continua o en pautas intermitentes relacionadas con la actividad sexual. Los ensayos clínicos y los estudios observacionales han mostrado que la PrEP con FTC/TDF presenta grandes beneficios en cuanto a la prevención de la transmisión del VIH, con reducciones superiores al 85% en algunos estudios. El nivel de protección está claramente relacionado con la adherencia, observándose la mayor efectividad con una adherencia igual o superior al 80%. También se ha demostrado la eficacia de la combinación tenofovir alafenamida (TAF) con FTC (estudio DISCOVER), pero solamente con la pauta diaria, y en HSH y mujeres transgénero.

La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido un informe favorable a la utilización del anillo vaginal con Dapivirina.

En dos estudios (HPTN 083 y HPTN 084), se ha demostrado la eficacia del Cabotegravir en forma de inyectable de larga duración administrado cada 2 meses. La aparición de nuevas formas PrEP permitirá ampliar las opciones y adaptarse a las preferencias y estilos de vida del usuario. Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos en diversos grupos de población con un nuevo fármaco antirretroviral, denominado lenacapavir, que es un inhibidor de la cápsida. Éste se administraría por vía subcutánea cada 6 meses

Criterios para la prescripción de la PrEP

El objetivo de la PrEP es la prevención de la infección por el VIH de un modo coste-efectivo y seguro. Para ello es fundamental la elección de la población diana adecuada de acuerdo a su riesgo de adquisición del VIH.

El 30 de septiembre de 2019 se incluyó la PrEP en la cartera básica de servicios del SNS.

La Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos acordó la financiación de la PrEP en combinación con otras medidas preventivas, para reducir el riesgo de infección por el VIH adquirida sexualmente en personas adultas con alto riesgo para contraer esta infección.

En diciembre de 2021 se ampliaron los criterios de personas subsidiarias de PrEP, quedando de la siguiente manera:

Personas sin infección por el VIH, con edad ≥ 16 años y que cumplan los siguientes criterios:

- ☐ Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas transexuales y que presenten al menos dos de los siguientes criterios:
 - Más de 10 parejas sexuales diferentes en el último año.
 - Practica de sexo anal sin preservativo en el último año.
 - Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales sin preservativo en el último año.

- Administración de profilaxis post-exposición en varias ocasiones en el último año.
- Al menos una ITS bacteriana en el último año.
- ☐ Mujeres en situación de prostitución que refieran un uso no habitual del preservativo.
- ☐ Mujeres y hombres bisexuales y usuarios de drogas inyectadas con prácticas de inyección no seguras, que refieran un uso no habitual del preservativo y que presenten al menos dos de los siguientes criterios:
 - Más de 10 parejas sexuales diferentes en el último año.
 - Práctica de sexo anal sin protección en el último año.
 - Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales sin protección en el último año.
 - Administración de profilaxis post-exposición en varias ocasiones en el último año.
 - Al menos una ITS bacteriana en el último año.

En cualquier caso, e independientemente de los criterios utilizados, cualquier demanda de PrEP debe ser considerada ya que esta demanda puede ser un indicador de riesgo de infección, tal como señala la OMS.

Evidencia de la seguridad y efectos adversos de la PrEP

En todos los estudios se han evaluado también los potenciales riesgos e inconvenientes de esta estrategia. Respecto a la toxicidad, se ha observado mayor intolerancia digestiva que con el placebo, pero no diferencias significativas en cuanto a efectos adversos de grado 3 y 4. Se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea y del aclaramiento de creatinina en el grupo tratado con TDF/FTC, aunque sin relevancia clínica durante el periodo observado y que habitualmente son reversibles tras la suspensión de los fármacos.

Un motivo de preocupación es la posible aparición de resistencias. En los estudios realizados, se ha demostrado que la mayoría de casos de resistencias se produjeron en personas que iniciaron la PrEP estando ya infectadas por VIH. Se desconoce cómo puede afectar en la aparición de resistencias la implementación de la PrEP a gran escala y largo plazo, por lo que deberá establecerse un sistema de monitorización de éstas.

Otro motivo de preocupación es el aumento de otras ITS en usuarios de PrEP. A pesar de que los ensayos clínicos y la mayoría de estudios de efectividad no han confirmado esta posibilidad, a medida que se extiende el uso de la PrEP y los estudios de implementación en ámbitos geográficos distintos, sí que se ha evidenciado en algunos de éstos un aumento de la incidencia de otras ITS en la población usuaria de PrEP. Con la información existente actualmente es difícil universalizar conclusiones respecto al impacto de la PrEP en las ITS, pero hay que tener en cuenta algunos factores a la hora de valorarlo: en primer lugar, estamos asistiendo desde hace unos años a un incremento de los casos de ITS, independientemente de la PrEP (ya que no estaba disponible cuando empieza a observarse este aumento), en segundo lugar hay una mejor detección de ITS debido a que la mayoría de programas de PrEP incluyen cribajes de ITS,

muchas de las cuales pueden ser asintomáticas. Además, el cribaje periódico de ITS (idealmente cada 3 meses) en personas en PrEP podría contribuir a reducir la incidencia de ITS, tal como demuestra algún estudio mediante modelos matemáticos. Por ello es importante que el uso de la PrEP se haga en el contexto de programas que incluyan la monitorización del riesgo y de las ITS, y en contextos donde se facilite el acceso al diagnóstico y tratamiento precoces de las mismas.

Control y seguimiento clínico

Antes de iniciar la PrEP debe realizarse una evaluación individual del riesgo de infección por el VIH. Debe ser prescrita y supervisada por un facultativo con experiencia en la infección por el VIH, en el uso de antirretrovirales y en el manejo de las ITS. El lugar de prescripción y administración de la PrEP debe adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad y puede incluir las consultas hospitalarias de atención a pacientes con infección por el VIH, clínicas de ITS, centros de Atención Primaria o centros comunitarios, siempre que cumplan los requisitos exigibles para su prescripción y seguimiento.

Dado que el fármaco utilizado para la PrEP es de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria, en caso de llevarse a cabo fuera de un centro hospitalario, se requeriría un cambio de calificación del fármaco o algún tipo de acuerdo con la farmacia hospitalaria.

El fármaco que se utiliza para la PrEP es la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg) en un único comprimido administrado cada 24 horas de forma continua, aunque en HSH con relaciones sexuales con riesgo esporádicas se podría administrar de modo intermitente (2 comprimidos entre 2 y 24 horas previas a la relación sexual, 1 comprimido a las 24 horas de la primera toma y otro, 24 horas después). Antes de iniciar la PrEP debe realizarse una evaluación médica completa y analítica general para garantizar que no existe ninguna contraindicación al tratamiento. Es muy importante descartar que la persona ya esté infectada por el VIH. Además se debe aportar información clara sobre la medicación: cómo tomarla (cuándo, número de pastillas por toma), insistir en la importancia de la adherencia, qué hacer si se olvida alguna dosis, posibles efectos adversos y qué hacer si aparecen. También informar sobre los signos y síntomas de la infección aguda por VIH, enfatizando la necesidad de acudir rápidamente al médico si aparecen.

Se debe realizar un seguimiento periódico (recomendable cada 3 meses) que incluya la evaluación y refuerzo de la adherencia, la exclusión de infección por VIH y otras ITS y la detección de potenciales toxicidades asociadas a la medicación.

Conclusiones

La eficacia de la PrEP para disminuir la transmisión del VIH y su seguridad ha sido demostrada de forma consistente en diversos ensayos clínicos y estudios observacionales. La adherencia es un factor clave en la efectividad de la PrEP, por lo que cualquier programa de PrEP

debe incluir medidas específicas destinadas a reforzar la adherencia a la medicación.

La PrEP debe ser prescrita y supervisada por un facultativo con experiencia en la infección por el VIH y otras ITS. El lugar de prescripción y seguimiento de la PrEP dependerá de los recursos disponibles en cada comunidad, pudiendo incluir las consultas hospitalarias de VIH, clínicas de ITS, centros de Atención Primaria o centros comunitarios, siempre que cumplan los requisitos necesarios para su prescripción y seguimiento.

PROFILAXIS POST-EXPOSICION (PEP)

La profilaxis post-exposición (PEP) es un régimen de tratamiento antirretroviral recomendado durante 28 días tras una exposición sexual o parenteral a VIH y debe ser comenzado lo antes posible después de la exposición, y no se debe prescribir cuando hayan pasado más de 72 horas desde la exposición.

Clásicamente las exposiciones se han clasificado como ocupacionales (si ocurren en personal sanitario durante su ejercicio profesional) y no ocupacionales (cuando ocurren fuera de este contexto). Las recomendaciones generalmente se han escrito específicamente separando según esta clasificación, aunque recientemente la Organización Mundial de la Salud las ha unificado en un documento único.

A continuación detallaremos las evidencias que existen sobre la eficacia de la PEP, cómo se realiza la prescripción, los regímenes recomendados y los problemas y riesgos que comporta.

Evidencia de la eficacia de la PEP

Incluso aunque la PEP se ha utilizado como estrategia de prevención para el VIH durante los últimos 20 años, la evidencia de su eficacia es baja, ya que el realizar un estudio controlado con placebo no se considera ético y tiene dificultades de implementación por el tamaño muestral. De esta forma, la prescripción de la PEP se ha realizado basándose en modelos animales, la eficacia del tratamiento en la prevención de la transmisión vertical y estudios observacionales o casos-control retrospectivos.

En animales se han realizado estudios desde finales de los 80. Los primeros que se realizaron con zidovudina tuvieron resultados no concluyentes. Posteriormente, se iniciaron estudios en modelos de macacos con PMPA (tenofovir) que demostraron que una dosis diaria de este producto, durante 28 días comenzada hasta 48 horas antes y hasta 24 horas después de una exposición de SIV intravenoso, era efectiva, pero el retrasarla más de 48-72 horas tras la exposición o acortarla a 3-10 días no impedía la infección. Dado que extrapolar estos resultados a exposiciones sexuales no era adecuado, otros autores realizaron un estudio simulando el contacto heterosexual, inoculando SIV vía vaginal. En estos estudios, una dosis diaria de tenofovir durante 28 días fue eficaz si se comenzaba en las primeras 36 horas, pero no lo era si se retrasaba su inicio más de 72 horas. Un meta-análisis recientemente publicado de estudios de eficacia de la PEP en primates no humanos mostró que el riesgo de seroconversión entre los

animales a los que se suministró la PEP era un el 89% más bajo que en los animales que no lo recibieron. Además se observó que cuanto antes se comenzaba la PEP y si esta se realizaba con tenofovir los resultados eran mejores.

En humanos, unos de los estudios principales de efectividad es un estudio retrospectivo, caso-control realizado entre profesionales sanitarios de Reino Unido, Francia y Estados Unidos. En este estudio se encontró que la utilización de zidovudina se asoció con una disminución del 79% en el riesgo de seroconversión de VIH. Estudios observacionales de distintos países (Estados Unidos, Holanda, Brasil, Italia) en cohortes de expuestos ocupacionales y no ocupacionales donde se prescribió la PEP no comunicaron seroconversiones, lo que sugiere que esta medida es eficaz. Es verdad que se han descrito algunos fracasos de la PEP, pero estos son excepcionales y se deben en su mayoría a un retraso en el comienzo de la PEP más de 48 horas o la utilización de regímenes subóptimos. Todos esos datos, a pesar de sus limitaciones sugieren que la PEP es eficaz para evitar la infección por VIH tras una exposición; a pesar de ello no debe considerarse como una estrategia de prevención en base continuada, sino como una medida de buena práctica clínica delante de una posible exposición esporádica.

Prescripción de la PEP

La prescripción de la PEP ha variado en los últimos años hasta que progresivamente se ha llegado a una serie de recomendaciones consensuadas basadas en parte en recomendaciones de expertos y en evidencias de estudios observacionales o ensayos clínicos randomizados.

Todas las guías recomiendan que no se debe prescribir PEP si el tiempo desde la exposición ha sido mayor a 72 horas. De hecho, la PEP debe prescribirse lo antes posible tras el contacto. Además, es muy importante antes de la prescripción realizar una evaluación que incluya el tipo de exposición, el riesgo, el estado de salud de la fuente y de la persona expuesta. En caso de desconocer si la persona fuente está o no infectada por VIH (lo que es frecuente sobre todo en exposiciones no ocupacionales), es muy importante conocer la prevalencia de VIH en la población en concreto para poder evaluar el riesgo. Por ejemplo, en España, la prevalencia por VIH entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y PID es considerada alta.

Existen datos que sugieren cual puede ser el riesgo de los diferentes tipos de contactos (Tabla 9-1), lo que debe ser matizado por cofactores. Por ejemplo, un aumento de riesgo en las relaciones sexuales ocurre si existe una carga viral alta de la persona fuente, existen úlceras genitales, infecciones de transmisión sexual concomitante o la presencia de sangre durante el contacto. Una disminución de riesgo en este escenario se observa si la persona fuente recibe tratamiento antirretroviral, utiliza preservativo o está circuncidada.

Como se puede observar en la tabla 9-2 los riesgos para valorar la realización de PEP se suelen clasificar en considerable, bajo, mínimo y nulo. La PEP siempre se recomienda si el riesgo es considerable. En caso de riesgo bajo o mínimo, cada caso debe ser considerado individualmente, mientras que en el caso de riesgo nulo no se recomienda la PEP. Es aceptado por todas las Guías que un contacto sexual receptivo con eyaculación con una fuente infectada por VIH

con carga viral alta es considerado de alto riesgo. Hay estudios que demuestran que el tratamiento antirretroviral reduce significativamente la transmisión del VIH. En el ensayo clínico HPTN052 se demuestra que la iniciación temprana de tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por VIH reduce la transmisión sexual un 96%. Un estudio europeo llamado PARTNER evaluó el riesgo de transmisión de VIH en parejas serodiscordantes que no utilizaban preservativo y la conclusión es que el riesgo es muy cercano a cero. A pesar de estos datos no hay recomendaciones específicas en las guías para PEP si la fuente está en tratamiento antirretroviral o con carga viral indetectable.

Además del VIH, cuando se evalúa un paciente tras un contacto de riesgo hay que tener en cuenta el riesgo de otras infecciones con similar modo de transmisión, como enfermedades de transmisión sexual y los virus de la hepatitis B y C y prescribir tratamiento profiláctico cuando esté recomendado. Los pacientes que reciben PEP deben seguirse durante 24 semanas para evaluación clínica, monitorización de laboratorio y soporte psicológico. Algunas recomendaciones limitan el seguimiento del VIH solo a 3 meses y prolongar a 6 meses si ha ocurrido una infección por virus de hepatitis C.

Regímenes utilizados para la PEP

Un tratamiento óptimo para ser utilizado como PEP debe cumplir un balance entre efectos secundarios, eficacia y coste. Las recomendaciones hasta hace unos años se basaban en la experiencia que se tenía con los pacientes infectados por VIH en tratamiento, sin embargo la situación clínica es diferente, por lo que los datos no son necesariamente extrapolables. Un estudio que comparaba tolerabilidad entre trabajadores sanitarios en PEP con pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral encontró una mayor tasa de efectos adversos y discontinuación del tratamiento en los trabajadores sanitarios.

Los regímenes preferidos contienen 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) como base y un tercer fármaco que puede ser un inhibidor de la proteasa (IP), un no análogo (ITINN) o un inhibidor de la integrasa (II). Hace unos años la combinación de zidovudina y lamivudina fue la preferida como ITIAN, sin embargo hay evidencia de estudios retrospectivos que la combinación tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) es mejor tolerada y actualmente es la recomendada en todas las guías. Como tercer fármaco, hasta hace unos años se recomendaban los IP: Lopinavir/r (LPV/r), atazanavir/r (ATZ/r) o darunavir/r (DRV/r). Sin embargo, los efectos adversos eran frecuentes con esta familia de fármacos sin mucha diferencia entre ellos. Esto es un problema importante, ya que la eficacia de la PEP puede verse disminuida si se acorta la medicación a menos de 28 días o se disminuye la adherencia, y la tolerancia y los efectos adversos pueden aumentar la tasa de abandonos. Este es uno de los motivos por los que porque actualmente el tercer fármaco de elección suele ser un II, como raltegravir o dolutegravir, aunque la experiencia es más extensa con raltegravir. Estudios observacionales de PEP utilizando raltegravir + TDF/FTC mostraron que existía una mejor tolerancia y menor tasa de abandono que en las series históricas. Esto se ha visto confirmado por un ensayo clínico

donde se ha visto una mejor tolerancia con menor tasa de abandono de TDF/FTC con raltegravir vs LPV/r. Recientemente, también un estudio ha demostrado que la combinación basada en evitegravir/c era mejor tolerada y aseguraba una mejor adherencia que una basada en IP. Un reciente metaanálisis que compara los diferentes regímenes utilizados para la PEP muestra las ventajas de los INSTI sobre el resto de regímenes de PEP, ya que tienen una mejor tasa de finalización el día 28. Respecto a los NNRTI, nevirapina está contraindicada porque se han reportado algunos casos de muerte por hepatotoxicidad grave. Efavirenz no suele indicarse por intolerancia, mientras que con rilpivirina hay cierta experiencia por lo que es recomendada como una alternativa a los II. Por último, maraviroc ha demostrado su buena tolerabilidad en ensayos clínicos y una menor tasa de abandono que los IP, sin embargo, la posibilidad de exposición a un virus con tropismo X4 (aunque excepcional) hace que este fármaco sea también considerado una alternativa a los II. En el futuro sería importante la realización de ensayos clínicos randomizados bien diseñados para seleccionar el régimen más adecuado para la PEP.

Principales problemas de la PEP

Uno de los principales problemas que surgen cuando se administra PEP es la discontinuación prematura del tratamiento y la mala adherencia correcta. Ambos aspectos pueden comprometer la eficacia y facilitar la aparición de resistencias. Los fallos en la el cumplimiento y adherencia están frecuentemente relacionados con los efectos adversos, tolerancia y toxicidad, pero también con el número de comprimidos, el coste, además de otros factores como la reconsideración del riesgo, el estigma y la confidencialidad. Los datos de discontinuación de la PEP oscilan entre un 16 a un 61%. Un reciente metanálisis encontró una tasa de abandono del 45% a los 28 días de PEP, con tasas más bajas en los estudios de PEP no ocupacional (35%) y las más altas (60%) en los casos de agresiones sexuales. Respecto a la adherencia se ha encontrado que puede mejorar con medidas activas como pueden ser regímenes más simples, intervenciones proactivas como recordatorios con SMS o soporte telefónico.

Riesgos asociados a la PEP

Ha preocupado en los últimos años sobre que la administración de PEP pueda conllevar una disminución en la percepción de riesgo y favorecer los contactos de riesgo por un efecto de desinhibición. Sin embargo, los estudios que se han realizado no han detectado este efecto asociado a la PEP. Por otro lado, está claro que la utilización de la PEP en el contexto de frecuentes contactos de riesgo puede entrañar un riesgo de desarrollo de resistencias a los fármacos. Actualmente, hay solo un caso de fallo a PEP asociado con desarrollo de resistencias, pero era una persona a la que se recomendó un régimen con solo dos fármacos (que ya no se utilizan), por lo que se cree que las recomendaciones actuales con 3 fármacos pueden evitar al menos en parte el riesgo de desarrollo de resistencias.

En el caso de personas en las que se administra PEP por exposición sexual repetidamente, debería considerarse la PrEP como estrategia preventiva.

Tabla 9-2. Estimación de riesgo de infección por VIH y recomendación de realización de PEP según el tipo de exposición y si se conoce que la persona fuente está infectada por VIH

<i>Tipo de exposición</i>	<i>Riesgo considerable (0,8-3%)</i> <i>Recomendar PEP</i>	<i>Bajo riesgo (0,05-0,8%)</i> <i>Evaluar cada caso individualmente</i>	<i>Riesgo Mínimo (0,01-0,05%)</i> <i>Evaluar cada caso individualmente</i>	<i>Riesgo nulo (<0,01%)</i> <i>No recomendar PEP</i>
Exposición parente- ral	Compartir jeringuillas entre ADVP Punción accidental percutánea profunda o con abundan- te sangre inmediata- mente tras su uso	Uso de agujas de ori- gen desconocido en ADVP Punción con aguja percutánea superfi- cial Exposición de mucos- as a sangre	Compartir otro mate- rial entre ADVP Punción accidental superficial con aguja de origen desconocido	
Exposición sexual sin preservativo	Sexo anal receptivo con eyaculación	Sexo anal receptivo sin eyaculación Sexo anal insertivo Sexo vaginal recepti- vo e insertivo Sexo oral receptivo con eyaculación	Sexo oral receptivo sin eyaculación Sexo oral insertivo <i>Cunnilingus</i>	Besos Masturbación Caricias

Conclusiones

PEP es una práctica clínica ampliamente utilizada en casos de la exposición a un material o fluido potencialmente infectado por VIH. Actualmente los principales problemas se derivan de la falta de una adherencia y una tasa alta de abandono del tratamiento antes de los 28 días. Sería importante la realización de ensayos clínicos aleatorizados que permitieran seleccionar aquellos regímenes más simples y mejor tolerados, lo que permitiría una mejor adherencia y menor discontinuación del tratamiento. Por último, habría que tener en cuenta que la PEP se debe enmarcar en un conjunto global con otras estrategias de prevención con el objetivo final de controlar la epidemia de VIH.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Combination HIV prevention: tailoring and coordinating biomedical, behavioural and structural strategies to reduce new HIV infections. Geneva: UNAIDS; 2010.
2. Grupo de Trabajo de PrEP. Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad. Manual de implementación de un Programa de Profilaxis Preexposición al VIH en España. Febrero 2020.
3. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. 2016. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf (consultada Julio 2020).
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2016 2nd ed. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1 (consultada Julio 2020).
5. Leal L, Leon A, Torres B, Inciarte A, Lucero C, Mallolas J, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus raltegravir each with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2016;71: 1987-1993.
6. Inciarte A, Leal L, Gonzalez E, Leon A, Lucero C, Mallolas J, Torres B, Laguno M, Rojas J, Martinez-Rebollar M, Gonzalez-Cordon A, Cruceta A, Arnaiz JA, Gatell JM, Garcia F, Grp SS. 2017. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72:2857-2861.
7. Jain S, Krakower DS, Mayer KH. The Transition From Postexposure Prophylaxis to Pre e x p o s u r e Prophylaxis: An Emerging Opportunity for Biobehavioral HIV Pre vention. *Clin Infect Dis*. 2015;60(suppl 3):S200-4.
8. Gesida. Documento de Consenso sobre Profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH , VHB y VHC en adultos y niños . [Internet]. 2015. Available from: http://www.gesidaseimc.org/guias_clinicas.php (consultada Julio 2020)

Capítulo 10

Infecciones de transmisión sexual

Ana González-Cordón, Irene Fuertes, Martí Vall, Pep Coll, Josep Riera,
Paula Prieto, José M^a Miró, José Luis Blanco

Introducción
Evaluación del paciente con una ITS
Síndromes clínicos:
Diagnóstico y tratamiento

Infecciones de transmisión sexual en
poblaciones especiales

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) pueden estar producidas por virus, bacterias, hongos y protozoos y se manifiestan por un amplio espectro de síndromes clínicos. Consideramos ITS aquellas en las que las relaciones sexuales constituyen la vía de transmisión principal. Algunas de estas infecciones también pueden transmitirse por vía vertical durante el embarazo o el parto. Entre los adultos, las parejas sexuales múltiples, las prácticas sexuales sin preservativo, el consumo de ciertas drogas antes o durante las relaciones sexuales y el sexo en grupo constituyen factores de riesgo para la adquisición y propagación de ITS. Muchas de estas infecciones cursan de forma asintomática, lo que dificulta su diagnóstico y el control de su diseminación.

La incidencia global de las ITS bacterianas (en especial la gonorrea, la sífilis y las infecciones por *Chlamydia trachomatis*) fue disminuyendo en las últimas décadas del siglo XX. Sin embargo, desde principios del siglo XXI las tasas de incidencia de estas ITS han ido en aumento, especialmente en subgrupos de poblaciones como los adolescentes afroamericanos en Estados Unidos, los hombres y las mujeres trabajadores sexuales o los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en Europa occidental y Norte América, pero también en población general. En HSH, se ha observado además un aumento de infecciones antaño sólo prevalentes en zonas tropicales, como el linfogranuloma venéreo (LGV), así como de las infecciones en las que la vía de transmisión sexual se consideraba secundaria, como la infección por virus de la hepatitis A (VHA) y C (VHC). El incremento de estas infecciones ha tenido lugar sobre todo en forma de brotes en HSH de grandes ciudades, tanto en Europa como en Norte América y Australia.

También se ha producido un aumento global de la incidencia de las infecciones de etiología vírica, como el herpes genital o las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), probablemente debido, al menos en parte, a una mejora de las técnicas diagnósticas, particularmente mediante el uso de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) por biología molecular.

El VIH se relaciona por partida doble con otras ITS. En primer lugar, las ITS incrementan el riesgo de transmisión de la infección por el VIH. Así, se ha observado un incremento de hasta ocho veces en la secreción de ARN del VIH-1 en líquido seminal de las personas que viven con VIH (PVVIH) que tienen uretritis con respecto a un grupo control, así como una disminución de dicha concentración después del tratamiento adecuado de la uretritis. Además, la uretritis y proctitis en personas sin VIH se ha asociado con un aumento de la probabilidad de adquirir este virus en una relación sexual sin preservativo. Así mismo, se ha observado que en los pacientes con ITS ulcerativas (sífilis, herpes genital, LGV) aumenta hasta 15 veces la probabilidad de transmisión del VIH en una relación sexual sin preservativo. En segundo lugar, cuando la infección por VIH origina una inmunodepresión importante, puede modificar la incidencia, clínica y evolución de algunas de las ITS; pueden aparecer cuadros clínicos crónicos, graves o recidivantes (p. ej., el virus del herpes simple); aumentar la incidencia de ciertas infecciones (p. ej., la infección por el VPH) o puede disminuir la respuesta a las vacunas (p. ej., frente al VHB).

Todo lo anterior subraya la importancia actual del problema y la necesidad de acentuar e innovar las medidas para conseguir y mantener hábitos sexuales seguros, especialmente en las poblaciones clave. Por ello, en cada visita debe realizarse una labor de educación sanitaria, reforzando las prácticas sexuales seguras, ya que no es infrecuente que las PVVIH contacten con el sistema sanitario por tener otra ITS. De hecho, todo paciente en el que se sospeche o diagnostique una ITS debe ser considerado como posible portador de otras ITS y, en todos los casos deben realizarse descartarse otras ITS. Finalmente, es muy importante tratar a las parejas sexuales con el fin de evitar las reinfecciones y romper la cadena de transmisión de las ITS. En personas sexualmente activas con alto riesgo de ITS (múltiples parejas, no utilización del preservativo) se recomienda efectuar de forma periódica, y como mínimo anualmente, un cribado de ITS para diagnosticar y tratar infecciones poco sintomáticas o asintomáticas.

En este capítulo se revisa la evaluación del paciente con ITS, los principales síndromes clínicos (Tablas 10-1 a 10-4), el tratamiento específico por agente etiológico (Tabla 10-5), el impacto de la infección por el VIH en las manifestaciones clínicas y el manejo terapéutico de las principales ITS (tabla 10-6), así como la evaluación de las ITS en dos poblaciones de especial relevancia: mujeres embarazadas (Tabla 10-8) y HSH. La infección por VPH se trata en el capítulo 11.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ITS

Historia clínica

Debe realizarse un interrogatorio completo sobre la sintomatología y la historia sexual, de forma abierta, respetuosa y sin juicios ni prejuicios.

Sintomatología:

Se deben recoger los síntomas especialmente los genito-anales y orales, así como los sistémicos, y la fecha de inicio de la clínica.

ITS previas y tratamiento recibido:

Es importante recoger los tratamientos recibidos así como la respuesta clínica al tratamiento (en caso de una ITS sintomática) de las ITS diagnosticadas en los últimos meses. Revisar el estado vacunal frente a las hepatitis A y B y el VPH si es pertinente, así como el uso de profilaxis pre-exposición (PrEP) frente al VIH.

Además, debe hacerse hincapié en los antecedentes de sífilis (estadío, tratamiento previo, últimas serologías realizadas -sirven las de donaciones sanguíneas- y las pruebas reagínicas cuantificadas).

Tipo de actividad sexual:

Interesa recoger si el paciente tiene sexo con hombres, con mujeres o ambos; si tiene pareja estable y la relación es abierta/cerrada; el número de parejas sexuales distintas en los últimos tres meses y si conoce a sus parejas (sexo anónimo) y podría contactarlas en caso de necesidad. Además, fecha de última relación sexual (con o sin preservativo), el tipo de prácticas sexuales, utilización de juguetes sexuales, y el uso o no de preservativo para cada práctica sexual y de los métodos anticonceptivos utilizados. Es interesante también recoger si ha mantenido relaciones con trabajadores sexuales o en algún otro país.

El tipo de contacto sexual nos puede orientar para localizar ITS poco sintomáticas o asintomáticas. En caso de trabajadores/as sexuales es importante recoger el uso de preservativo, tanto en el contexto laboral como en el personal.

Consumo y tipo de drogas:

El uso de drogas aumenta la posibilidad de tener sexo sin preservativo y disminuye el control sobre las relaciones sexuales lo que facilita prácticas sexuales de más riesgo. En los últimos años, en el colectivo de HSH, el fenómeno del *chemsex* (consumo de drogas en contexto de relaciones sexuales prolongadas) frecuentemente en grupo y sin preservativo, se ha asociado a un incremento de los diagnósticos de ITS en las personas que lo practican. En este contexto, el uso de drogas por vía parenteral (*slamming*) se asocia con un incremento adicional del riesgo de transmisión de VIH y VHC. Es importante valorar con el paciente la necesidad de consulta especializada para gestionar el consumo.

Exploración física

Debe realizarse una exploración física general, buscando los signos característicos de las distintas ITS, así como posibles signos de infección por el VIH y de hepatopatía crónica.

Se examinarán de forma sistemática la piel (incluyendo palmas y plantas), cuero cabelludo, y las mucosas (genital y cavidad oral) así como la región perianal. Además deben explorarse los territorios ganglionares inguinales y posibles visceromegalias.

Exploraciones complementarias

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) se han convertido en la prueba de referencia para el diagnóstico y el cribado de la mayoría de ITS (*Chlamydia*, gonococo, *M. genitalium*, *T. pallidum*, VHS, etc). Estas técnicas tienen la ventaja de poderse utilizar en frotis uretrales, cervicales, vaginales, rectales, en orina, en faringe y en exudados –así como del material extraído de punciones de ganglios. Estos métodos tienen una elevada sensibilidad, manteniendo una especificidad muy elevada.

Se solicitarán las exploraciones complementarias en función del cuadro sindrómico que presente (Ver tablas correspondientes). Además, en toda persona con una ITS deben valorarse otras posibles infecciones concomitantes. Se recomienda un cribado completo que incluya estudio de gonococo y clamidia por TAAN en muestras de faringe, recto y orina o vagina, en función de las relaciones sexuales que practique, así como serologías de sífilis y hepatitis víricas (y VIH en caso de seronegativos). Estas serologías deben repetirse al cabo de unos meses (se recomienda reevaluar a los 3 meses) debido al amplio periodo ventana que pueden tener estas infecciones hasta la positivización de las serologías.

SÍNDROMES CLÍNICOS: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En las tablas 10-1 a 10-4 se describen los principales síndromes clínicos, la etiología y el tratamiento antimicrobiano empírico de las ITS. El tratamiento antimicrobiano específico frente a los distintos patógenos se explica en la tabla 10-5. En general el abordaje y tratamiento de las ITS en PVVIH son los mismos que en la población general. Algunas particularidades de las ITS en PVVIH se presentan en la Tabla 10-6. En la tabla 10-7 se recogen las recomendaciones para el tiempo de rastreo de los contactos sexuales en el caso de un diagnóstico de ITS.

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN POBLACIONES ESPECIALES

Mujeres embarazadas

La transmisión intrauterina o perinatal de los patógenos que provocan las ITS puede tener

efectos deletéreos para la mujer y/o para el feto, como embarazos ectópicos, aborto espontáneo, prematuridad, infecciones puerperales e infecciones congénitas y perinatales (que pueden conllevar complicaciones graves para el feto y el recién nacido, incluso la muerte). Epidemiológicamente las ITS afectan con más frecuencia a embarazadas jóvenes (menos de 25 años). De hecho, los abortos espontáneos son más frecuentes en este grupo de edad, en parte por la mayor incidencia de ITS. Dos ITS bacterianas clásicas, la gonococia y la sífilis, pueden tener importantes efectos en la embarazada y el feto y por ello es importante cribar a todas las mujeres embarazadas para sífilis y, a las de alto riesgo, para *Neisseria gonorrhoeae*. Entre las ITS bacterianas, las infecciones por clamidia son más frecuentes durante el embarazo, pero más difíciles de diagnosticar si no se emplean técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN). Los métodos moleculares de detección de patógenos que causan las ITS tienen un papel fundamental en el diagnóstico de los microorganismos de difícil cultivo. Así, estas técnicas tienen también un papel importante en la detección de otras bacterias de transmisión sexual como *Mycoplasma genitalium*, infecciones que cada vez se diagnostican con más frecuencia durante el embarazo, pero cuya patogenicidad no está bien definida.

Con respecto a los patógenos víricos, hay que mencionar por su importancia, además del VIH, el citomegalovirus (CMV), el virus del herpes simple (VHS), el VPH y el VHB.

Debe recordarse que durante el embarazo no pueden utilizarse las quinolonas ni la doxiciclina.

La tabla 10-8 resume las recomendaciones sobre la realización de cribado de las ITS durante el embarazo.

Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y usuarios de Profilaxis pre-Exposición (PrEP)

La incidencia de ITS es superior en HSH que en hombres heterosexuales. Las parejas sexuales múltiples y las prácticas sexuales de riesgo, importantes factores para la adquisición y transmisión de ITS, son frecuentes en algunos HSH.

Algunas prácticas sexuales facilitan la transmisión de determinados microorganismos. La penetración anal sin preservativo aumenta el riesgo de infecciones uretrales y rectales, así como del VIH y del VHB y VHC. El sexo oro-anal, o el sexo receptivo oral tras la penetración anal, proporcionan una vía directa para la ingesta de flora rectal e incrementan el riesgo de infecciones por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, hepatitis A, *Giardia* y *Entamoeba histolytica*. El contacto con múltiples parejas, la introducción de los dedos, el puño u otros objetos y el uso repetido de enemas ocasionan traumatismos rectales que pueden erosionar, ulcerar y desgarrar la mucosa rectal, pudiendo provocar hemorragias, dolor, secreción y perforación de la pared. Estas lesiones de las mucosas anal y rectal favorecen el desarrollo de infecciones locales (abscesos anales, rectales y/o perirrectales) y la transmisión de ITS.

La incidencia de ITS (incluida la infección por VIH) entre HSH experimentó un descenso durante las últimas dos décadas del siglo XX en varios países de renta alta, evidenciándose una reducción de las relaciones sexuales de riesgo. Aunque es difícil conocer con precisión las cau-

sas que motivaron este cambio, parece que tuvieron relación con la difusión de información sobre las vías de transmisión del VIH. Sin embargo, en los últimos años, varios estudios en Europa y Estados Unidos han mostrado un incremento de la incidencia de gonococia, sífilis, linfogranuloma venéreo y otras ITS, así como aumento en prácticas sexuales de alto riesgo entre HSH. Entre HSH con ITS de repetición, sin infección por VIH, el riesgo de adquirir el VIH resulta incrementado de forma considerable. Estos pacientes serían tributarios de recibir profilaxis pre-exposición frente al VIH (PrEP), con emtricitabina 200 mg/tenofovir fumarato (TDF) 300 mg que ha demostrado una alta eficacia en la reducción de la transmisión del VIH en pacientes altamente expuestos. En el capítulo 9 se describe en detalle el uso de PrEP, así como las evaluaciones y el seguimiento a realizar en los usuarios de PrEP.

A continuación se resume de forma indicativa las pruebas a realizar en el cribado de las ITS en HSH y en otras personas con relaciones sexuales de alto riesgo.

CRIBADO DE LAS ITS EN PERSONAS CON RELACIONES SEXUALES DE RIESGO

- ☐ Serologías: luética (pruebas reagínicas y treponémicas), frente VIH, VHA, VHB y VHC. Si los marcadores de VHA y VHB son negativos, debe aconsejarse vacunación
- ☐ TAAH para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en muestras de orina (primer chorro), vagina, faringe y recto (en función de las prácticas realizadas)

Estas pruebas deben realizarse cada 6-12 meses. En individuos con riesgo elevado (trabajadores sexuales, usuarios de *chemsex*, usuarios de PrEP, múltiples parejas sexuales, prácticas de riesgo) realizar cada 3 meses. Las pruebas treponémicas permanecen positivas por lo que no es necesario solicitarlas tras el primer episodio de sífilis.

En las PVIH la respuesta a la vacuna está directamente relacionada con los niveles de CD4; para VHB es necesario medir los niveles de anticuerpos frente al antígeno de superficie tras la vacunación. Algunos expertos aconsejan administrar 4 dosis dobles de vacuna frente al VHB en pacientes con infección por VIH. Para los que no responden a la vacuna se puede considerar la administración de dosis suplementarias.

Tabla 10-1. Síndromes de ITS que afectan al aparato digestivo

Síndrome	Microorganismos ^{1,2}	Síntomas ³	Diagnóstico	Tratamiento empírico ⁴
Proctitis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> , incluyen- do los serotipos que provocan linfogranuloma venéreo (LGV), L1-L3 ⁵ <i>Treponema pallidum</i> VHS ^{6,7} <i>Citomegalovirus</i> ²	Tenesmo rectal, dolor ano-rectal o suprapúbico, secreción anal mucosa o purulenta, sangrado rectal, sensa- ción de evacuación incompleta o estreñimiento	Cultivo y TAAN de secreción rectal (frotis rectal): • TAAN: detección de <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , LGV (Se puede aña- dir detección de VHS y/o <i>T. pallidum</i> si sospecha clínica) • Cultivo: detección de <i>N. gonorrhoe-</i> <i>ae</i> (antibiograma) ⁸ • Gram de secreción rectal ⁹ Anoscopia / Rectosigmoidoscopia. En casos seleccionados de proctitis/ proctocolitis según disponibilidad ¹⁰	Tratamiento empírico sólo si clínica franca: Ceftriaxona 1g IM + doxicicli- na 100mg/12h vo, 21 días (acortar a 7 días si se descarta LGV) ¹¹ Muy importante: Adecuar según diagnóstico microbiológico Valorar añadir tratamiento para VHS ⁷ y/o <i>T. pallidum</i> si sospecha clínica
Proctocolitis	<i>Campylobacter spp</i> <i>Shigella spp</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> (serotipos causantes de LGV, L1-L3) <i>Citomegalovirus</i> ² <i>Clostridium difficile</i> ²	Síntomas de proctitis Dolor cólico abdominal (especial- mente hipogástrico), diarrea (con frecuencia con sangre), síntomas generales (fiebre, escalofríos, mial- gias, vómitos).	Coprocultivo Búsqueda de parásitos en heces ¹² Rectosigmoidoscopia. En casos sele- ccionados de proctitis/proctocolitis y según disponibilidad ¹⁰	En la mayoría de los casos no es nece- sario tratamiento antibiótico empírico y se puede esperar a los resultados microbiológicos. Si sospecha infección por <i>N. gonorrhoe-</i> <i>eae</i> o <i>C. trachomatis</i> cubrir como en proctitis con ceftriaxona y doxiciclina. Valorar tratamiento con metronidazol 750mg/ 8h x 5-10 d en HSH o si ante- cedente de viaje a zonas con preva- lencia elevada de amebiasis. ¹¹ Adecuar según diagnóstico microbio- lógico

(Cont.)

Tabla 10-1. Síndromes de ITS que afectan al aparato digestivo

Síndrome	Microorganismos ^{1,2}	Síntomas ³	Diagnóstico	Tratamiento empírico ⁴
Enteritis	<i>Campylobacter spp</i> <i>Shigella spp</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia spp</i> <i>Cryptosporidium spp</i> ¹³ <i>Isospora belli</i> ¹³ <i>Microsporidium spp</i> ¹³ <i>Citomegalovirus</i> ² <i>Strongyloides stercoralis</i> ² <i>M. avium-intracellulare</i> ²	Náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal cólico, hinchazón abdominal, fiebre, no síntomas de proctitis o proctocolitis	Coprocultivo. Búsqueda de parásitos en heces ¹² Aspirado y biopsia duodenal, en casos seleccionados de enteritis ¹⁴	En la mayoría de los casos no es necesario tratamiento antibiótico y sólo son necesarias medidas de soporte para evitar la deshidratación; puede valorarse antibioterapia empírica según epidemiología local y sospecha clínica (ciprofloxacino, azitromicina, cefixima, ceftriaxona). En el paciente grave que requiere ingreso, iniciar tratamiento empírico con ceftriaxona IV por el riesgo de resistencias a fluoroquinolonas. Adecuar según diagnóstico microbiológico.

Comentarios: ¹En el 30-40% de los casos no se identifica ningún microorganismo. En el 10% de los casos está implicado más de un microorganismo. ²Se incluyen en esta tabla microorganismos no considerados infecciones de transmisión sexual, pero importantes de tener en cuenta en el diagnóstico diferencial (como *Citomegalovirus*, *Clostridium difficile*, *Strongyloides stercoralis* o *Mycobacterium avium-intracellulare*). ³Las infecciones por los siguientes patógenos pueden ser asintomáticas o dar lugar a sintomatología leve: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum* (si existe dolor se debe a la sobreinfección del chancro por flora fecal, que puede originar criptitis y abscesos). Producen sintomatología moderada o grave: VHS, cepas de *C. trachomatis* causantes de LGV, *Shigella*, *C. yeyuni*. ⁴Criterios de ingreso hospitalario: a) Existencia de signos de deshidratación; b) Diarrea inflamatoria grave (sangre macroscópica en heces, fiebre > 38 °C con escalofríos o hemograma séptico) o en pacientes mayores de 65 años o con enfermedades de base. ⁵Los serotipos que producen LGV (L1, L2, L3) suelen producir proctocolitis acompañados o no de lesiones ulceradas genito-anales y menos frecuentemente abscesos perianales. Ocasionalmente pueden presentarse únicamente con adenopatías inguinales. ⁶La mayoría son VHS del tipo 2, aunque del 5 al 10 % de los casos de primer episodio de herpes genital son causados por VHS-1. ⁷La manifestaciones clínicas por VHS son más evidentes que en el resto de las proctitis (especialmente en el primer episodio) y pueden ser graves. Se puede afectar el área perianal, el canal anal y el recto. Algunos hallazgos que sugieren que la proctitis es de esta etiología: intenso dolor anorrectal y tenesmo (100 %), úlceras perianales y estreñimiento (75%), adenopatías inguinales, fiebre, dificultad para la micción, parestesias sacras (25%) y presencia de lesiones vesiculosas o pustulosas en los 5 cm distales del recto (50 %). Son frecuentes las recurrencias. ⁸Cultivo en medios de Thayer-Martin para detección de *N. gonorrhoeae* y antibiograma. ⁹Gram de secreción rectal: La visualización de polimorfonucleares apoya una etiología infecciosa. La identificación de diplococos gram negativos intracelulares sugiere etiología gonocócica, pero es poco sensible. La sensibilidad de la tinción de Gram del exudado rectal para la identificación de gonococo aumenta si la muestra se obtiene a través de anoscopio. ¹⁰Anoscopia / Rectosigmoidoscopia. Permite observar lesiones que puede dirigir la

toma de biopsias (microbiología e histología) y hacer un diagnóstico sindrómico. Mucosa normal o con escasos signos inflamatorios: gonococo, *C. trachomatis* no LGV, *E. histolytica*. Presencia de úlceras: VHS, *Shigella*, *Campylobacter*, *E. histolytica*, *C. trachomatis* causantes de LGV (CMV en el sida). En el LGV la anoscopia y/o sigmoidoscopia muestran una mucosa friable con ulceraciones, histológicamente muy similar a la enfermedad de Crohn. En casos crónicos se producen fistulas y estenosis. Se plantea el diagnóstico diferencial con enfermedad de Crohn o carcinoma. La presencia de vesículas y pústulas es muy sugestiva de VHS. ¹¹Siempre hay que considerar la posibilidad de linfogranuloma venéreo (especialmente en presencia de exudado anal asociado a friabilidad de la mucosa rectal y sangrado, presencia de múltiples úlceras mucosas; puede evolucionar a proctocolitis) administrar tratamiento empírico con doxiciclina 100 mg/12 horas durante 21 días hasta conocer el resultado. ¹²Es necesario estudiar al menos tres muestras de heces obtenidas en días diferentes. ¹³En pacientes con inmunodeficiencia avanzada o sida. ¹⁴Aspirado y biopsia duodenal, en casos seleccionados de enteritis: Para la identificación de *G. lamblia* (cuando se sospecha y no puede detectarse en heces); búsqueda de coccidios si inmunodeficiencia avanzada. ¹⁵En caso de necesidad de tratamiento empírico e ingreso, dada la alta tasa de resistencias a FQ se de *Salmonella* y *Shigella*, se iniciará tratamiento con 1 gr de Ceftriaxona im o iv, a la espera de los resultados microbiológicos

Tabla 10-2a. Síndromes de ITS que afectan al aparato genital en hombres

Síndrome	Microorganismos	Síntomas ¹	Diagnóstico	Tratamiento empírico
Uretritis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Haemophilus influenzae/ parainfluenzae</i> ²	Secreción uretral, disuria, meatitis	TAAN de frotis uretral o primer chorro orina (≥ 2 h desde última micción): detección de <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> Cultivo frotis uretral: detección de <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae/ parainfluenzae</i> (y antibiograma) Gram de frotis uretral ³	Tratamiento empírico sólo si secreción uretral franca: ceftriaxona 1g im + doxiciclina 100mg/12h, 7 días vo ⁴ Muy importante: Adecuar según diagnóstico microbiológico
Orquiepididimitis	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>M. genitalium</i> Enterobacterias En varones sexualmente activos: <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> . También enterobacterias si sexo anal insertivo. En varones mayores y que no practican sexo anal: frecuentemente relacionadas con problemas urológicos (enterobacterias).	Dolor testicular agudo unilateral con inflamación y aumento del tamaño del epidídimo o del testículo y fiebre. Si dolor intenso valorar posibilidad de torsión testicular o gangrena de Fournier que requieren valoración urológica urgente.	Generalmente diagnóstico clínico. TAAN de primer chorro orina o frotis uretral: detección de <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> Cultivo de frotis uretral: detección de <i>N. gonorrhoeae</i> (y antibiograma) Urocultivo Si todo negativo y persistencia de la clínica, valorar estudio microbiológico (cultivo, TAAN) en líquido seminal En casos seleccionados: Ecografía testicular (epididimitis) ⁵ Punción aspirativa del epidídimo (epididimitis) ⁶	Según epidemiología: • Probable transmisión sexual: ceftriaxona 1g im + doxiciclina 100 mg/12h vo durante 10-14 días. • Sospecha de enterobacterias: Cefotaxima 1-2g/8h iv, ceftriaxona 1-2g/día iv o piperacilina/tazobactam 4-0,5g/ 6-8h iv, Ajustar tratamiento según resultado microbiológico y del antibiograma siempre que esté disponible. Otras medidas: reposo, suspensorio, analgesia y/o antiinflamatorios, aplicación de frío. Criterios de ingreso hospitalario ⁷

Tabla 10-2a. Síndromes de ITS que afectan al aparato genital en hombres

Síndrome	Microorganismos	Síntomas ¹	Diagnóstico	Tratamiento empírico
Balanitis/balanopostitis ²	<i>Candida albicans</i> <i>Anaerobios</i> <i>T.pallidum</i> VHS	Dolor, escozor en glande-prepucio. Clínico Acompañado de eritema-edema y/o erosiones. En algunos casos pseudofimosis	Examen en fresco (añadir KOH): hifas/esporas. Cultivo del exudado para bacterias y hongos: el crecimiento de colonias de <i>Cándidas</i> spp apoya el diagnóstico. TAAN para VHS y <i>T.pallidum</i> Puede ser necesario estudio histológico para descartar causa inflamatoria	Antiinflamatorios tópicos: Agua de Goulard en fomentos cada 12h hasta mejoría Frio local (baños) en caso de dificultad de retirada prepucio Si las lesiones orientan a Candidiasis: antifúngico tópico (miconazol, ketoconazol) cada 12h durante 3 semanas Alternativas: fluconazol oral (200mg dosis única)/ Itraconazol 100mg/12h durante 7 días. Si las lesiones son sugestivas de episodio herpes simple, tratar como tal (Ver tabla 10-5).

Comentarios: ¹Frecuentemente asintomáticas o paucisintomáticas. ²Otras causas menos frecuentes de uretritis son: enterobacterias (especialmente en hombres que practican el sexo anal), *Ureaplasma urealiticum*, *Trichomonas vaginalis* (en mujeres y hombres bisexuales), VHS (habitualmente hay lesiones externas en caso de herpes). ³Gram de secreción uretral: La visualización de polimorfonucleares apoya una etiología infecciosa. La identificación de diplococos gram negativos intracelulares es diagnóstica de etiología gonocócica, pero es menos sensible que la identificación por TAAN. ⁴Debido al aumento de las uretritis por *M. genitalium* y a la alta tasa de resistencias a azitromicina, las guías más recientes aconsejan evitar el tratamiento empírico de las uretritis con macrólidos. En el tratamiento empírico, que debe ser activo frente a *N. gonorrhoeae* y a *C. trachomatis*, se puede combinar ceftriaxona y doxiciclina, como primera elección sobre ceftriaxona y azitromicina. Dosis altas de azitromicina se pueden utilizar en casos seleccionados en pacientes con alergia comprobada a penicilina. Doxiciclina no está indicada en monoterapia en el tratamiento empírico de las uretritis, siendo muy poco activa frente a gonococo. Puede utilizarse en la uretritis no gonocócica. ⁵Permite establecer el diagnóstico de epididimitis cuando existen dudas en la exploración física o se quiere excluir torsión testicular; puede descartar la existencia de un absceso en caso de evolución desfavorable. ⁶Cuando los cultivos son negativos y la evolución clínica no es adecuada. ⁷ Criterios de ingreso hospitalario: considerar la hospitalización cuando existe dolor muy importante, el paciente está febril, no puede asegurarse el cumplimiento terapéutico y en pacientes mayores de 65 años o con enfermedades de base. ⁸Considerar que pueden ser de etiología no infecciosa

Tabla 10-2b. Síndromes de ITS que afectan al aparato genital en mujeres

Síndrome	Microorganismos	Síntomas ¹	Diagnóstico	Tratamiento empírico
Cervicitis	<i>C. trachomatis</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>M. genitalium</i> VHS <i>Trichomonas vaginalis</i>	Secreción vaginal, disuria, sangrado vaginal postcoital e intermenstrual, dispareunia, dolor abdominal	TAAN de frotis cervical o vaginal: detección de <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , VHS ² Gram de frotis cervical ³ . Cultivo de frotis cervical o vaginal: detección de <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> /parainfluenzae (y antibiograma) Examen en fresco: detección de <i>T. vaginalis</i> .	Ceftriaxona 1g im + doxiciclina 100mg/12h vo, 7 días ⁴
Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) ⁵	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>M. genitalium</i> Flora mixta ⁶ aerobia y anaerobia Gérmenes presentes en la flora vaginal se han asociado a EIP ⁷	Dolor abdominal inferior, típicamente bilateral, dispareunia profunda, sangrado vaginal postcoital e intermenstrual y dismenorrea Flujo vaginal o cervical anormal, a menudo purulento/maloliente Fiebre	TAAN de frotis cervical o vaginal: detección de <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i> Cultivo de frotis cervical o vaginal: detección de <i>N. gonorrhoeae</i> (y antibiograma) La ausencia de exudado purulento endocervical o vaginal tiene un buen valor predictivo negativo (95%) para un diagnóstico de EPI pero su presencia es inespecífica. La ecografía pélvica no está recomendada en todos los casos, es útil para confirmar la presencia de un absceso pélvico.	Régimen ambulatorio ⁸ : Ceftriaxona 1 g im dosis única seguido de doxiciclina 100 mg/12h vo + metronidazol 500mg/12 h vo durante 14 días Régimen hospitalario ⁸ : Mantener tratamiento 24-48h tras la defervescencia y mejoría clínica y continuar vo. Ceftriaxona 1-2g/día iv + doxiciclina 100mg/12 h iv/ vo seguido de: doxiciclina 100mg /12h vo + metronidazol 400mg/12h vo, 14 días Criterios de ingreso hospitalario ⁹

Tabla 10-2b. Síndromes de ITS que afectan al aparato genital en mujeres

Síndrome	Microorganismos	Síntomas ¹	Diagnóstico	Tratamiento empírico
Vulvovaginitis	<i>Candida albicans</i>	Prurito vulvar, flujo blanco-grisáceo grumoso, eritema-edema, erosiones	En casos seleccionados laparoscopia: biopsia de endometrio (EIP). La elevación de reactantes de fase aguda y la leucocitosis en la analítica apoyan el diagnóstico de EIP. Prueba de embarazo (para descartar embarazo ectópico) Clínico Examen en fresco (añadir KOH): hifas/esporas Cultivo vaginal	Clotrimazol óvulo intravaginal 500 mg monodosis Si persistencia repetir tratamiento o clotrimazol 200mg x 3días Valorar tratamiento oral (fluconazol 100 mg DU)
Vaginitis	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Flujo más abundante, amarillo verdoso, espumoso, maloliente	TAAN de frotis vaginal Estudio en fresco Cultivo vaginal	Metronidazol 500 mg/12h vo, 5-7 días (Alternativa: Tinidazol 2g DU vo) Si persistencia repetir tratamiento o clotrimazol 200mg x 3días. Valorar tratamiento oral: (fluconazol 100 mg dosis única U)
Vaginosi bacteriana	<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Mobinculus spp</i> <i>Mycoplasma hominis</i>	Flujo blanco-grisáceo homogéneo, adherente, maloliente	Cultivo vaginal (descarta otras causas de leucorrea) + Clínico: Flujo blanco-grisáceo; maloliente (característico olor a «pescado»); pH>4,5	Metronidazol 500 mg/12h vo, 5-7 días Alternativas: Vaginal: Clindamicina gel 2 %; 1 aplic/día, 7días o clindamicina 100 mg, 1 óvulo vag al acostarse x 3 días Clindamicina 300mg/12h vo, 7días Metronidazol 2g vo dosis única

Comentarios: ¹Frecuentemente asintomáticas o paucisintomáticas. ²En la mayoría de los casos de cervicitis no se identifica ningún microorganismo. ³Gram de secreción cervical: La visualización de polimorfonucleares apoya una etiología infecciosa. La identificación de diplococos gram negativos intracelulares es diagnóstica de etiología gonocócica, pero es menos sensible que la identificación por TAAN. ⁴Debido al aumento de las infecciones por *M. genitalium* y a la alta tasa de resistencias a azitromicina, las guías más recientes aconsejan evitar el tratamiento empírico con macrólidos. En el tratamiento empírico, que debe ser activo frente a *N. gonorrhoeae* y a *C. trachomatis*, se puede combinar ceftriaxona y doxiciclina, como primera elección sobre ceftriaxona y azitromicina. ⁵El término EIP se refiere a la infección del tracto genital superior (ovarios, trompas y útero) incluyendo cualquier combinación de endometritis, salpingitis, piosalpinx, ooforitis, absceso tuboovárico y pelviperitonitis. ⁶Se observa sobre todo en caso de infección recurrente, infección asociada a DIU o a una maniobra invasiva, en la EIP que sigue a un aborto o parto y en el absceso tuboovárico. ⁷*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, bacilos gram negativos, *Haemophilus influenza*. ⁸Si la paciente es portadora de DIU hay que retirarlo tras empezar el tratamiento antibiótico. ⁹Criterios de ingreso hospitalario: diagnóstico dudoso (apendicitis vs. embarazo ectópico), criterios de peritonitis, presencia de masa pélvica, fiebre superior a 38,5°C, sospecha de absceso tuboovárico, intolerancia a la medicación por vía oral, pacientes VIH, embarazadas, adolescentes o nulíparas jóvenes; falta de respuesta a las 48 horas del tratamiento.

Tabla 10-3. Úlceras anogenitales u orales

Síndrome	Microorganismos	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento empírico
Úlcera ano-genital	<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis primaria: Lesión ulcerada (chancro), generalmente única, no dolorosa acompañada de adenopatía locorregional. Puede ser oral/genital/perianal.	Campo oscuro de la lesión ¹ TAAN <i>T.pallidum</i> en lesiones erosivas cutáneas y/o mucosas Pruebas treponémicas ² Pruebas no treponémicas: RPR o VDRL ³	Penicilina G benzatina 2,4MU im dosis única.
	Herpes simple	Vesículas y/o lesiones erosivas pequeñas y agrupadas, dolorosas en mucosa oral, genital o perianal	Cultivo o TAAN para VHS 1 y 2 de las lesiones erosivas.	Aciclovir 200 mg 5v/d o Aciclovir 400 mg/8h o Valaciclovir 500 mg/12h o Famciclovir 125 mg/12h todos durante 3-5 días ⁴
	hlamidia trachomatis serotipos L1-L3 (Linfogranuloma venéreo)	Lesiones ulceradas-erosivas perianales o genitales. A menudo acompañadas de clínica de proctitis subaguda. Acompañadas o no de adenopatías inguinales dolorosas ⁵ .	TAAN de las lesiones erosivas o del recto en caso de proctitis	Doxiciclina 100mg/12h durante 21 días
	<i>Haemophilus ducreyi</i> ⁶ (chancroide)	Úlceras genitales, sangrantes, dolorosas, pueden ser múltiples Adenopatías loco-regionales más frecuentes en varones.	TAAN de la lesión erosiva Cultivo en medios especiales	Azitromicina 1g vo en dosis única
	<i>Klebsiella granulomatis</i> ⁷ (donovaniosis)	Lesiones ulceradas genitales Es característico el tejido de granulación en los bordes. Suele acompañarse de adenopatías locorregionales. Se ha descrito lesiones extragenitales	Estudio histológico ⁸ Tinción Giemsa del exudado.	Azitromicina 1g/semana vo o Azitromicina 500mg/d vo Deben mantenerse 3 semanas mínimo o hasta que todas las lesiones estén resueltas

Tabla 10-3. Úlceras anogenitales u orales

Comentarios: ¹El campo oscuro es una prueba útil en genitales pero puede presentar con facilidad falsos positivos en mucosa oral debido a la presencia de treponemas saprofitos. ²No es necesario solicitar pruebas treponémicas (IgG anti *T.pallidum* por ELISA o CLIA, FTA-ABS, TPHA) si el paciente ya ha tenido un episodio previo de sífilis y está documentado, ya que estas pruebas permanecen casi siempre positivas. ³Las serologías pueden ser negativas en las primeras semanas tras la infección y por tanto en la fase de sífilis primaria. ⁴Tratamiento indicado en episodio herpes recidivante. Ver tabla de tratamientos para manejo de primoinfección o tratamiento supresor. ⁵Se han descrito lesiones tumorales rectales, clínica sistémica. ⁶El granuloma inguinal o chancroide es endémico en ciertas áreas tropicales (India, Papúa Nueva Guinea, centro de Australia y sudeste de África). ⁷La donovaniosis es una ITS endémica de áreas tropicales y subtropicales, como Papúa Nueva Guinea, Australia central, El Caribe, Sudamérica, sur de África, India y Vietnam. ⁸Característicamente, con la tinción de Giemsa pueden observarse grandes células mononucleares con quistes intracitoplasmáticos Gram-negativos, pleomórficos y de tamaño 0.5-0.7 mm llamados cuerpos de Donovan. Estos cuerpos pueden observarse también en el estudio histológico mediante tinción de Giemsa o de plata.

Tabla 10-4. Otras manifestaciones clínicas de las ITS

Síndrome	Microorganismos	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento empírico
Secundario-luético sífilis secundaria	<i>Treponema pallidum</i>	Exantema máculo papular, simétrico, asintomático con afectación palmo-plantar frecuente. En mucosas pueden aparecer lesiones en placas que pueden ser erosivas, múltiples, pauci-asintomáticas ¹	Serologías treponémicas IgM e IgG (en función de antecedentes de infección del paciente) y reagínicas o no treponémicas (RPR o VDRL) TAAN para <i>T.pallidum</i> puede realizarse en lesiones erosivas de sífilis secundaria	Penicilina G benzatina 2,4MU im dosis única.
Condilomas o verrugas genitales	Virus del papiloma humano	Mayoría asintomáticos. En ocasiones prurito, sangrado	Diagnóstico clínico en la mayoría de casos. En ocasiones pueden requerir estudio histológico.	<u>Tratamientos ablativos:</u> crioterapia, electrocoagulación, ácido tricloroacético, láser CO ₂ . <u>Tratamiento tópico:</u> Podofilotoxina 0'5% 2v/d 3 días/semana (máx 4 s) Imiquimod 5%, 3 noches/sem (máx. 16 sem.) Sinecatequinas 10% 3v/día (máx.16 s) Gestante: sólo tratamientos ablativos
<i>Molluscum contagiosum</i>	Molluscipox virus	Pápulas perladas, umbilicadas, sin cambios de pigmentación	Diagnóstico clínico en la mayoría de los casos. En ocasiones puede requerir estudio histológico para confirmar	Curetaje, Crioterapia, Hidróxido potásico 10%
Escabiosis (sarna)	<i>Sarcoptes scabiei</i>	Prurito generalizado, predominio en genitales y pliegues, empeoramiento nocturno, afectación convivientes	Diagnóstico generalmente clínico. Test de Müller (microscopía en fresco)	Permetrina 5% del cuello a los pies durante al menos 8h y repetir en 1 semana. Ivermectina 200µg/kg dosis semanal

Tabla 10-4. Otras manifestaciones clínicas de las ITS

Síndrome	Microorganismos	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento empírico
Escabiosis (Cont.)				y repetir en 1 semana. Además siempre desinfección de ropa, lencería de casa, tratamiento convivientes.
Pediculosis pubis (ladillas)	<i>Pthirus pubis</i>	Prurito en genitales externos que puede extenderse a otras zonas vellosas (tronco, axilas, cara). Presencia de lesiones puntiformes violáceas o hemorrágicas en las zonas afectadas	Diagnóstico clínico. Los parásitos y las liendres son visibles a simple vista.	Permetrina 1-5% y repetir en 1 semana Vaselina en casos de afectación de las pestañas El rasurado de la zona puede ser de ayuda
Faringitis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> serotipos D-K y serotipos L1-L3	Molestias faríngeas inespecíficas, generalmente leves. En el caso de la CT-LGV se han descrito lesiones erosivas y úlceras.	Cultivo y TAAN de muestra orofaríngea Cultivo: <i>N. gonorrhoeae</i> TAAN: <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , LGV	Adecuar según diagnóstico microbiológico: NG: Ceftriaxona 1g IM Requiere test de curación CT: Doxiciclina 100mg/12h vo 7 días Alargar esta pauta a 21 días vo si se trata de CT-LGV
Conjuntivitis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	Conjuntivitis por <i>C. trachomatis</i> serotipos D-K aguda o crónica generalmente unilateral con presencia de hiperemia conjuntival y secreciones purulentas. Conjuntivitis gonocócica generalmente aguda con hiperemia conjun-	Tinción de Gram + cultivo para gonococo en muestras conjuntivales TAAN para <i>Chlamidia</i> y gonococo en muestras conjuntivales	Irrigación frecuente de los ojos con solución salina. Si sospecha NG: Ceftriaxona 1 g im + en dosis única Si sospecha CT: Doxiciclina 100mg/12h vo 7 días.

Tabla 10-4. Otras manifestaciones clínicas de las ITS

Síndrome	Microorganismos	Síntomas	Diagnóstico
Hepatitis	VHA, VHB, VHC ²	tival, edema palpebral y secreción En todas las hepatitis víricas, la fase aguda puede ser asintomática. Debe sospecharse en paciente con: Ictericia, fatiga, anosmia, puede ir acompañado de náuseas y vómitos, dolor en el hipocondrio derecho o distensión abdominal. En algunos casos diarrea o coluria. La infección crónica (VHB, VHC) es más frecuente en PLWHIV	VHA: tratamiento sintomático (hidratación, reposo) en fase aguda. VHB: no hay tratamiento específico en la fase aguda. En fase crónica: Tenofovir disoproxil fumarato y tenofovir alafenamida, Entecavir o Interferon pegilado VHC: antivirales de acción

Comentarios: CT: *Chlamydia trachomatis*; NG: *Neisseria gonorrhoeae*. ¹Además puede acompañarse de clínica sistémica y afectación visceral más frecuente en forma de: hepatitis o nefritis. Puede además acompañarse de clínica neurológica, oftalmológica u otológica que requiere tratamiento intravenoso. ²La mayoría de los casos de transmisión sexual se dan en PVVIH HSH.

³VHA: Ac anti-VHA IgG e IgM; VHB: antígeno Australia (HBsAg), Ac anti-antígeno Australia (HBsAc), Ac anti-core (HBcAc); VHC: Ac anti-VHC, RNA VHC (carga viral). ⁴Está indicado vacunación contra VHA y VHB siempre que los pacientes no presenten inmunidad frente a estas infecciones

Tabla 10-5. Tratamiento de las infecciones producidas por agentes específicos (por orden alfabético)¹

Microorganismo	De elección	Alternativo
<i>Campylobacter jejuni</i> ²	Azitromicina 500 mg/día vo 3 días o Azitromicina 1 g vo en dosis única	Eritromicina, aminoglucósido, carbapenem, doxiciclina, amoxi-clavulánico
<i>Chlamydia trachomatis</i> Uretritis, cervicitis, proctitis, epididimitis, faringitis, conjuntivitis	Doxiciclina 100 mg/12h vo, 7 días	Azitromicina 1g vo dosis única o Eritromicina 500 mg/12h, 7 días o
<i>Chlamydia trachomatis</i> serovars L1-L3 Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina 100 mg/12 h vo 21 días	Azitromicina 1g/sem 3 sem Eritromicina 500mg vo/6 h, 21 días Debe realizarse test de curación
<i>Entamoeba histolytica</i> : Portador asintomático	Paromomicina, 500 mg/8 h (25-35 mg/kg/día en 3 dosis), 7 días	Yodoquinol 650 mg/8 h, 20 días o Furoato de diloxanida ⁴ 500mg/8h, 7 días
Amebiasis intestinal	Tinidazol 2g/día, 3 días o Metronidazol 750mg/8h, 7 días; seguido de Paromomicina	Nitazoxanida ⁴ 500mg/12h vo, 3 días
<i>Giardia lamblia</i>	Tinidazol, 2 g en dosis única	Metronidazol 250 mg/8 h, 5 días o quinacrina (mepacrina) ⁴ , 100 mg/8 h, 7 días o Albendazol 400mg/día vo, 5 días o
<i>Haemophilus ducreyi</i> : Chancro blando o chancroide	Azitromicina 1 g vo en dosis única o Ceftriaxona 250 mg im en dosis única	Ciprofloxacino 500 mg/12h, 3 días o Eritromicina 500 mg vo/6 h, 7 días
Herpes simple Primoinfección herpética genital ⁴ Episodios de reagudización ⁵	Famciclovir 250 mg/8h vo o Valaciclovir 0.5-1 g/12h vo, todos durante 7-10 días Valaciclovir 500 mg/12h o Famciclovir 125 mg/12h, todos durante 3-5 días Pautas cortas: Famciclovir 1 g/12h x 1 día o Valaciclovir 500 mg/12h x 3 días	Aciclovir 200 mg 5 veces/día o Aciclovir 400 mg/8h vo Aciclovir 200 mg 5v/d o Aciclovir 400 mg/8h o Aciclovir 800 mg / 8h x 2 días
Tratamiento diario supresor (si 6 o más episodios/año) ⁶	Valaciclovir 0,5-1g/24 h o Famciclovir 250mg/12h durante 6-12 meses	Aciclovir 200 mg/4 veces/d vo o Aciclovir 400 mg/12 h

Tabla 10-5. Tratamiento de las infecciones producidas por agentes específicos (por orden alfabético)

Microorganismo	De elección	Alternativo
Herpes grave	Aciclovir 5-10 mg/kg/8 h iv, 5-7 días o hasta resolución clínica	Alternativa en caso de resistencia o falta de respuesta: Foscarnet, 40 mg/kg/8 h, 21 días o hasta la resolución clínica
<i>Klebsiella granulomatis</i> (previamente <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>): granuloma inguinal o donovanosis	Azitromicina 1g /semanal vo o Azitromicina 500mg/día vo Todas las pautas deben mantenerse un mínimo de 3 semanas o hasta que se resuelvan las lesiones	Cotrimoxazol (160/800 mg)/12h o Doxiciclina 100 mg/12h vo o Eritromicina 500 mg/6h vo (recomendado en gestantes) mínimo 3 semanas
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Doxiciclina 100mg/12h, 7 días seguido de azitromicina 1g un día seguido de 500mg/día, 3 días	Moxifloxacino 400 mg/24h vo, 10 días (primera elección si resistencia a macrólidos) Si resistencias y/o fracaso a macrólidos y quinolonas, valorar tratamiento con pristinamicina 1g/6h vo, 10 días
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Uretritis, cervicitis, proctitis, epididimitis, faringitis, conjuntivitis	Ceftriaxona 1g im en dosis única ⁸	Ceftriaxona 500mg-1g im + azitromicina 2g vo en dosis única Ciprofloxacino 500mg vo en dosis única (sólo si se ha confirmado la susceptibilidad de la cepa) o Cefixima ⁹ 400mg vo + azitromicina 2g vo ambas en dosis única o Gentamicina 240mg im + azitromicina 2g vo ambas en dosis única ¹⁰ o Espectinomicona 2g vo + azitromicina 2g vo ¹⁰ o Azitromicina 2g vo en dosis única ¹¹ Otras cefalosporinas ¹²
Infección diseminada	Ceftriaxona, 1 g/24 h im o iv A las 24-48h de la mejoría inicial puede modificarse a tratamiento oral guiado por antibiograma hasta completar 7 días: cefixima 400 mg/12h vo o ciprofloxacino 500 mg/12h vo u ofloxacino 400 mg/12h vo	Cefotaxima o Ceftizoxima 1g/8h Alergia a betalactámicos: espectinomicona 2 g/12h im

Tabla 10-5. Tratamiento de las infecciones producidas por agentes específicos (por orden alfabético)

<i>Microorganismo</i>	<i>De elección</i>	<i>Alternativo</i>
Meningitis y endocarditis	Ceftriaxona 1-2 g/12 h iv 10-14 días en la meningitis 28 días en la endocarditis	
Papilomavirus humano ¹³ Condilomas	<u>Tratamientos ablativos:</u> crioterapia con nitrógeno líquido, electrocoagulación, ácido tricloroacético, vaporización con láser CO ₂ ¹⁴ . <u>Tratamientos tópicos:</u> Imiquimod 5%, 3 noches/semana (máximo 16 semanas) Sinecatequinas 10% 3v/día (máximo 16 semanas) Podofilotoxina 0'5% cada 12h, 3 días seguidos por 4 días sin tratamiento (máximo 4 semanas) En gestantes sólo tratamientos ablativos	Terapia fotodinámica (no hay estudios en PVVIH), 5 Fluorouracilo tópico al 5%, interferon tópico o intralesional
<i>Pthirus pubis</i> Pediculosis pubis (ladillas)	Permetrina 1-5% y repetir en 1 semana Vaselina en casos de afectación de las pestañas El rasurado de la zona puede ser de ayuda	Ivermectina 200µg/kg vo dosis semanal. Repetir a los 7-10 días. Dimeticona tópica semanal Repetir al menos 2 semanas
<i>Salmonella</i> (no typhi) ²	Ciprofloxacino 500 mg/ 12 h vo o 200 mg/12h iv Ofloxacino 200 mg/ 12 h vo o iv 3-7 días	Azitromicina 1g en dosis única o cefalosporina de 3ª generación o cotrimoxazol
<i>Sarcoptes scabiei</i> Sarna	Permetrina al 5 % en crema, aplicada por todo el cuerpo hasta el cuello y eliminada después de 8-24 h. Repetir a la semana + tratar convivientes y desinfestación de ropa, lencería de casa	Ivermectina 200 ìg/kg vo, 1 d Repetir dosis a los 7-14 días
<i>Shigella</i>	Ciprofloxacino ¹⁵ 500mg/12h vo, 3 días o Azitromicina 1g vo, 3días	Cefixima 200mg/12h, 5días o Ceftriaxona 1-2g/24h, 5 días Cotrimoxazol ¹⁶ 160/800mg/12h vo 3-5 días

Tabla 10-5. Tratamiento de las infecciones producidas por agentes específicos (por orden alfabético)

Microorganismo	De elección	Alternativo
<i>Treponema pallidum</i> ¹⁷ Sífilis precoz: primaria, secundaria y latente precoz (menos de 1 año)	Penicilina G benzatina 2,4 MU im, dosis única ¹⁸	Doxiciclina 100mg/12h vo x 14 días ¹⁹ Penicilina procaína 600000 U im, 10-14 días ²⁰ Ceftriaxona 0,5-1 g/d im o iv 19-20 Doxiciclina 100 mg/12 h vo, 28 días ²²
Sífilis tardía: terciaria, latente tardía (más de 1 año) y de duración indeterminada ²¹ Neurosífilis ²¹	Penicilina G sódica 3-4 M U/4 h iv 10-14 días o Penicilina procaína 2,4 MU im/24h + probenecid 500mg/6 h vo, 10-14 días	Ceftriaxona 2 g/día iv o im 10-14 días o desensibilizar al paciente
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 500 mg/12 h vo, 7 días	Metronidazol, 2 g vo en unidosis ²³ o Tinidazol, 2 g vo en unidosis ²³
<i>Ureaplasma urealyticum/parvum</i>	Doxiciclina, 100 mg/12h vo, 7-15 días	Azitromicina, 500 mg 1 día, seguida de 250 mg/d/4 días

Comentarios: ¹Es muy importante tratar a las parejas sexuales con el fin de evitar las reinfecciones y romper la cadena de transmisión de las ITS. ²El tratamiento en la mayoría de los casos de enteritis se limita a la reposición hidroelectrolítica. El tratamiento antibiótico está indicado en caso de infección grave, prolongada o recurrente, en el paciente anciano o inmunodeprimido y en la mujer embarazada. ³Utilizar sólo si se ha excluido la presencia de *N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas. Las quinolonas están contraindicadas en gestantes. ⁴Medicación no comercializada en España, disponible a través de solicitud de medicación extranjera. ⁵El tratamiento puede extenderse en duración, si la epitelización es incompleta después de 10 días de tratamiento. No está claro si el primer episodio de infección oral (estomatitis o faringitis) y de proctitis herpética requieren dosis más altas de aciclovir que las usadas en el herpes genital. ⁶Los antivirales no son muy eficaces en el tratamiento del herpes genital recurrente, pero pueden ser útiles (acortando la clínica del episodio) si se inicia el tratamiento precozmente. ⁷El tratamiento supresor crónico con aciclovir reduce el número de recurrencias en al menos el 75 %, entre pacientes con recurrencias frecuentes. Después de un año de tratamiento, debe interrumpirse para valorar la tasa de recidivas. ⁸Puesto que la coinfección con *C. trachomatis* es frecuente, debe añadirse también un tratamiento eficaz frente a *Chlamydia* siempre que no se pueda excluir la coinfección (tratamiento empírico). ⁹Se propuso el tratamiento combinado frente a *N. gonorrhoeae* como estrategia para frenar el desarrollo de resistencias a cefalosporinas. Sin embargo, como respuesta al aumento de resistencias a azitromicina entre otras consideraciones, las guías más recientes recomiendan la monoterapia con ceftriaxona en áreas donde se mantengan bajas tasas de resistencia a este antibiótico. Añadir azitromicina 2 g si esta información no está disponible. ¹⁰No se recomienda el uso de cefixima en infección faríngea. ¹¹Sólo si sospecha resistencia a cefalosporinas o paciente alérgico a cefalosporinas. ¹²No se recomienda el uso de azitromicina en monoterapia por la alta resistencia a azitromicina. ¹³Otras cefalosporinas en monodosis que constituyen una alternativa: Ceftrizoxima o cefotaxima, 500 mg im en una sola dosis; cefoxitina 2 g im en una sola dosis más probenecid 1 g vo. La experiencia con estos regímenes es limitada. ¹⁴Con ningún tratamiento se ha conseguido erradicar el virus o modificar el riesgo de displasia intraepitelial o cáncer. ¹⁵Preferentemente tras confirmar la susceptibilidad a quinolonas. Evitar si proviene de áreas geográficas con alta resistencia, como el subcontinente asiático o África. ¹⁶Por altas tasas de resistencia, usar sólo si sensibilidad confirmada por antibiograma. ¹⁷La respuesta al tratamiento se valora por el descenso de títulos de VDRL/RPR. La disminución de al menos 2 títulos (o 4 veces) de los títulos de VDRL/RPR a los 6-12 meses de tratamiento se considera criterio de curación. ¹⁸Deben realizarse todos los esfuerzos posibles para saber si el paciente es alérgico a la penicilina antes

de elegir otra alternativa. Algunos expertos recomiendan sin evidencias tratar la sífilis secundaria en PLWHIV con penicilina G benzatina 2.4 MU im semanales durante 3 semanas. Algunos expertos recomiendan tratar a las embarazadas con sífilis precoz con 2 dosis semanales de penicilina G benzatina 2.4 MU im, aunque hay escasas evidencias a este respecto. Informar que los pacientes tratados por sífilis pueden presentar una reacción Jarisch-Herxheimer en las horas siguientes al tratamiento con penicilina im. Esta reacción se presenta en forma de cuadro pseudogripal (malestar general, febrícula, mialgias, cefalea) autolimitado a las horas siguientes al tratamiento. Puede recomendarse reposo relativo en las horas posteriores al tratamiento y, si se considera necesario, pautar tratamiento antiinflamatorio. En gestantes esta reacción se ha relacionado con sufrimiento fetal, con tracciones uterinas y parto prematuro.¹⁸ Si no es posible la administración im por anticoagulación u otro motivo. Pacientes alérgicos a penicilina. En gestantes está indicado desensibilización en caso de alergia a la penicilina dado que ningún otro régimen antibiótico ha demostrado eficacia.²⁰ Si no se dispone de penicilina G benzatina. Es esencial, en estos casos, un seguimiento muy estrecho de los pacientes. La ceftriaxona puede ser eficaz, pero la dosis óptima y la duración no han sido establecidas (se sugiere un régimen de 1 g/día im, 8-10 días).²¹ La realización de una punción lumbar está indicada si hay síntomas neurológicos, oftálmicos u oícos. Algunos expertos recomiendan también realizar punción lumbar en PVVIH con sífilis tardía y CD4 $\leq$ 350/mm³ y/o títulos VDRL/RPR > 1:32. También debe valorarse la realización de punción lumbar en caso de falta de respuesta al tratamiento.²² Algunos especialistas recomiendan desensibilización dado que no hay suficiente base científica para el uso de otros antibióticos.²³ Se han descrito cepas resistentes a los nitroimidazoles, en las que pueden ser eficaces dosis más elevadas del mismo. Si se produce un fracaso terapéutico, con pautas unidosis, tratar con metronidazol 500 mg/12 h, 7 días. Si se producen nuevos fracasos terapéuticos, tratar con dosis de 2 g/día durante 3-5 días.

Tabla 10-6. Particularidades de las ITS en VIH

Patógeno	Comentarios	Manejo terapéutico
Gonorrea e infecciones por <i>Clamidia</i>	En la uretritis y cervicitis pueden aumentar la secreción de VIH a nivel genital, aumentando la probabilidad de transmisión	Como en la población general
Vaginosis bacteriana	Parece ser más persistente en mujeres con infección por el VIH	Como en la población general
Tricomoniasis	La incidencia, persistencia y recurrencia parecen no relacionadas con el estado inmunitario	Como en la población general
Candidiasis vulvovaginal	El porcentaje de colonización por <i>C. albicans</i> es mayor en mujeres con VIH que en mujeres sin VIH con las mismas características sociodemográficas	Como en la población general

Tabla 10-6. Particularidades de las ITS en PVIH

<i>Patógeno</i>	<i>Comentarios</i>	<i>Manejo terapéutico</i>
	Las tasas de colonización están relacionadas con el estado inmunitario. La exposición a azoles sistémicos aumenta el riesgo de candidas no-albicans en vagina.	
Enfermedad inflamatoria pélvica	Mayor tendencia a abscesos tubo-ováricos en mujeres con infección por el VIH	Como en la población general
Orquiepididimitis	En PVIH es más frecuente la etiología fúngica y las micobacterias (que en población general)	Como en la población general Considerar cubrir hongos y micobacterias si hay falta de respuesta al tratamiento habitual
Sífilis <i>Patógeno</i>	La clínica es en general igual que en población general, aunque se ha descrito una ligera mayor prevalencia en la presentación con chancros múltiples y en la presentación simultánea de chancro y secundarismo. Las serologías de sífilis en PVIH en general son fiables tanto para el diagnóstico como para evaluar la respuesta terapéutica¹. Las PVIH pueden presentar una bajada de los títulos de RPR/VDRL más lenta. Se han observado reacciones serológicas anómalas, como títulos de pruebas reagínicas más altos de lo esperado, resultados falsamente negativos, seroconversión tardía de forma anecdótica. Cuando los resultados serológicos son negativos y hay una alta sospecha clínica se pueden considerar pruebas directas (TAAN, biopsia, inmunofluorescencia o microscopía de campo oscuro de	Como en la población general. Algunos expertos recomiendan tratar la sífilis secundaria con Penicilina G benzatina 2.4 MU im semanal durante 3 semanas, aunque hay escasas evidencias al respecto. Algunos expertos recomiendan la desensibilización a penicilina en caso de alergia.

Tabla 10-6. Particularidades de las ITS en PVIH

<i>Patógeno</i>	<i>Comentarios</i>	<i>Manejo terapéutico</i>
	las lesiones) La realización de una punción lumbar está indicada si hay síntomas neurológicos, oftálmicos u óticos ² .	
Herpes genital	En pacientes inmunodeprimidos (sida o CD4<50 células/mm ³) se pueden observar episodios graves y persistentes así como mayor número de recurrencias de herpes oral, genital o perianal	Episodios de reagudización ³ : Aciclovir 400 mg/8h o Valaciclovir 1g/12h o Famciclovir 500 mg/12h todos durante 5-10 días Tratamiento diario supresor ⁴ : Aciclovir 400-800 mg/12 h o Valaciclovir 500mg/12h o Famciclovir 500mg/12h durante 6-12 meses
Granuloma inguinal	Mismas manifestaciones que en el inmunocompetente	Como en la población general
Linfogranuloma venéreo	Resolución más lenta de los síntomas en algunos casos	Como en la población general A veces puede requerir alargar el tratamiento
Chancro blando o chancroide	Los tratamientos pueden ser menos eficaces en PVIH Seguir estrechamente	Como en la población general, aunque puede requerir tratamientos más prolongados y algunas guías recomiendan evitar las pausas cortas en PVIH
Condilomas genitales y anales	Las PVIH pueden presentar condilomas más extensos y más resistentes al tratamiento. Es además más frecuente la coinfección en estas lesiones por VPH de alto riesgo oncogénico por lo que en caso de condilomas con signos de alarma debe realizarse una biopsia para descartar carcinoma escamoso ⁵ . En pacientes inmunodeprimidos la incidencia de carcinoma escamo	Como en la población general

Tabla 10-6. Particularidades de las ITS en PVIH

Patógeno	Comentarios	Manejo terapéutico
	so secundario a VPH oncogénico es más frecuente ⁶ . Por este motivo es esencial realizar los cribados de cáncer de cérvix en mujeres. Se aconseja además cribado de cáncer anal especialmente en PVIH HSH y mujeres con antecedentes de patología por VPH.	
Escabiosis	Mayor prevalencia de sarna noruega o costrosa en pacientes inmunodeprimidos	Como en la población general

Comentarios: ¹Podría estar recomendado un seguimiento serológico más exhaustivo (al mes, a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses) en PVIH sobre todo si tienen CD4 $\leq 350/\text{mm}^3$ y/o no están en tratamiento antirretroviral. ²Algunos expertos recomiendan también realizar punción lumbar en PVIH con sífilis tardía y CD4 $\leq 350/\text{mm}^3$ y/o títulos VDRL/RPR $> 1:32$. También debe valorarse la realización de punción lumbar en caso de falta de respuesta al tratamiento. ³Se pueden administrar dosis mayores que en población general sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Las cepas resistentes a aciclovir lo son también a valaciclovir y la mayoría a famciclovir también. Se puede utilizar el foscarnet a la dosis de 40 mg/kg iv cada 8 horas hasta la resolución del cuadro clínico. El gel tópico de cidofovir 1% también puede ser útil en estas circunstancias (1 aplicación diaria durante 5 días, producto galénico). ⁴Más del 35% de los pacientes VIH-negativos con un primer episodio sintomático, presenta más de 6 episodios de reactivación durante el primer año. La infección por VIH aumenta significativamente la frecuencia de las reactivaciones, incluso en pacientes en TAR efectivo. El tratamiento supresor reduce la frecuencia de las recurrencias del 70-80% en pacientes con 6 ó más episodios de reagudización al año. El tratamiento también es efectivo en pacientes con menor número de episodios. Se ha documentado la seguridad y la eficacia en pacientes que reciben aciclovir diario durante 6 años y con valaciclovir y famciclovir durante un año. ⁵La presencia de induración o ulceración en lesiones secundarias a VPH es sugestiva de infiltración por carcinoma escamoso por lo que estaría indicado descartar esta posibilidad mediante un estudio histológico. ⁶La vacuna contra el VPH está indicada y financiada en España para PVIH hasta los 26 años.

Tabla 10-7. Recomendaciones para el rastreo de los contactos sexuales según el diagnóstico

<i>Infección</i>	<i>Periodo de rastreo de contactos sexuales</i>
Chancroide	10 días
<i>C. trachomatis</i> y Linfogranuloma	6 meses ¹
Granuloma inguinal	Hasta 1 año
Gonorrea	3 meses ²
Orquioepididimitis	6 meses
Virus Hepatitis A y B	Según el momento estimado de infección o 2 semanas antes de inicio ictericia
Virus Hepatitis C	Hasta momento estimado de infección (sólo en hombres que tiene tienen sexo con hombres)
Sífilis primaria	3 meses
Sífilis secundaria	6 meses
Sífilis latente precoz	2 años
Sífilis latente tardía	Hasta 30 años
Tricomoniasis	2 meses
Uretritis No gonocócica	4 semanas
Enfermedad inflamatoria pélvica	6 meses
Infestación por <i>Phthirius pubis</i>	3 meses
Escabiosis	2 meses
VIH	3 meses en primoinfección o desde última serología negativa o según la historia sexual del paciente si no hay serologías previas

Comentario: Adaptado de: Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C, et al. 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. ¹En uretritis sintomáticas en varones algunas guías limitan el tiempo de rastreo de contactos a 1 mes previo al inicio de los síntomas. ²En uretritis sintomáticas en varones algunas guías limitan el tiempo de rastreo de contactos a las 2 semanas previas al inicio de los síntomas.

Tabla 10-8. Pruebas de cribado de ITS recomendadas para la mujer embarazada

Serología de VIH en la primera visita prenatal y tercer trimestre de gestación, si previamente fue negativo, a todas las mujeres¹. En mujeres con alto riesgo de contraer esta infección esta prueba se realizará trimestralmente². Además debe realizarse prueba rápida de VIH a todas las mujeres en trabajo de parto que no se hayan estudiado previamente durante el embarazo.

Serología de sífilis en el primer trimestre.³ Se recomienda repetir estudio sífilis a las mujeres con alto riesgo para contraer ITS a principios del tercer trimestre y en el momento del parto.

Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante el primer trimestre del embarazo, a todas las gestantes.

Prueba de detección de *Chlamydia trachomatis*⁴ en la primera visita prenatal en todas las gestantes menores de 25 años.

Las mujeres con riesgo elevado para ITS durante la gestación (mujeres con parejas nuevas o parejas múltiples) deben realizar un estudio para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*⁵ en el primer y tercer trimestre.

En todas las mujeres con factores de riesgo para la adquisición de VHC tendrían que determinarse los anticuerpos anti-VHC en la primera visita prenatal.

Evaluación de vaginosis bacteriana⁶ y *Trichomonas vaginalis* exclusivamente en mujeres sintomáticas durante el embarazo.

Las pruebas serológicas específicas para VHS tipo 2 pueden ser útiles para identificar gestantes con riesgo de infección por VHS y para orientar el asesoramiento sobre el riesgo de adquirir el herpes genital durante el embarazo.⁷

Debe revisarse y actualizarse, si es preciso, el cribado de cáncer de cérvix en la primera visita gestacional.

Comentarios: ¹Aunque no recomendado en todas las guías, la repetición en el tercer trimestre está justificada por la posibilidad de que la primera determinación se realizara durante el periodo ventana (tiempo que pasa entre la infección por el VIH y la detección serológica) o la posibilidad de primoinfección durante la gestación. Del total de mujeres diagnosticadas de infección por VIH durante la gestación, aproximadamente un 11% corresponden a primoinfecciones. ²Se consideran mujeres con alto riesgo de infección VIH aquellas que consumen drogas ilícitas, presentan ITS durante el embarazo, tienen múltiples parejas sexuales durante el embarazo o tienen parejas con infección por el VIH. ³La sífilis puede provocar anomalías congénitas, retraso del crecimiento intrauterino, muerte intrauterina, muerte neonatal e infección durante el parto. ⁴*Chlamydia trachomatis* puede dar lugar a una enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), embarazo ectópico, aborto espontáneo, parto prematuro, endometritis puerperal tardía (después de las 48 horas después del parto), muerte e infección neonatales. ⁵Las consecuencias de la gonococia pueden ser una EIP, aborto espontáneo, parto prematuro, infección del líquido amniótico, sepsis y muerte neonatal. ⁶Hay cada vez más evidencias de que las bacterias implicadas en la patogénesis de la vaginosis bacteriana (entre otras *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella bivia* y peptostreptococos) están relacionadas con un mayor riesgo de infecciones post-aborto, parto pretérmino, ruptura precoz de membranas, fiebre durante el parto y endometritis post-parto. Sin embargo no se recomienda realizar estos estudios de rutina en mujeres asintomáticas. ⁷La evidencia actual no apoya la rutina de la prueba serológica del VHS-2 entre las mujeres embarazadas asintomáticas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. IUSTI Guidelines for Prevention and Treatment of sexually transmitted infections. Disponible en: <https://iusti.org/treatment-guidelines>. (Accessed 30-09-2022).
2. Centers for Diseases Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/default.htm> (Accessed 30-09-2022).
3. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, Marco F, Letang E, Llinares P, López-Suñé E, Barberán J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2022. 32ª edición. Editorial Antares. Barcelona. 2022
4. Diseases of the Reproductive Organs and Sexually Transmitted Diseases in: Bennett JE, Dolin R and Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition. Elsevier. 2019.

Capítulo 11

Infección y patología relacionada con el Virus del Papiloma Humano en pacientes infectados por el VIH

Sebastián Videla, Boris Revollo, Ana Silva, Loris Trenti,
María Saumoy, Guillem Sirera

Introducción
Pruebas diagnósticas y de cribado de la infección por VPH y de la patología relacionada
Biomarcadores de la evolución de la infección por el VPH
Virus del papiloma humano y cérvix (cuello uterino)

Virus del papiloma humano y ano
Virus del papiloma humano y cavidad oral
Virus del papiloma humano y pene
VIH/TAR, Inmunidad y VPH
Futuro de la co-infección VPH y VIH

INTRODUCCIÓN

En la década de los años ochenta del siglo XX se describió la relación entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer del cuello uterino. A mediados de los años noventa se estableció que el factor etiológico del cáncer cervical de células escamosas era el VPH, y posteriormente, se identificaron los genotipos del VPH que están relacionados con estos cánceres.

Los VPH pertenecen al género *Papillomavirus* de la familia *Papoviridae*. Son virus sin cubierta de 55 nm de diámetro con cápside icosaédrica y con un genoma de ADN circular bicatenario de 7900 pares de bases. La organización del genoma de todos los VPH es similar, consta de una región temprana (E, de *early*), una región tardía (L, de *late*) y una región larga de control (LCR, *long control region*). Los genes del VPH codifican diferentes proteínas, entre éstas encontramos: la proteína principal de la cápside, las proteínas E1 y E2 que regulan la replicación del ADN vírico y la propia expresión de los genes, y las proteínas E6 y E7 que interfieren con las proteínas supresoras del crecimiento tumoral.

Los VPH infectan selectivamente el epitelio de la piel y las mucosas. Estos virus se clasifican o por su localización en cutáneos y mucosos; o por su riesgo oncogénico en bajo, medio y alto grado. Hasta el 2016 se habían identificado aproximadamente 205 diferentes tipos de VPH, que se han categorizado en 5 distintos géneros, 65 *Alphapapillomavirus*, 51 *Betapapillomavirus*, 84

Gammapapillomavirus, 4 *Mupapillomavirus* y un solo *Nupapillomavirus* y 19 otros tipos de VPH están pendientes de clasificar. Los *Alphapapillomavirus* tienen mayor importancia desde el punto de vista médico, ya que los virus de este género son los que en su mayoría están identificados como los causantes de neoplasias de cavidades orales, mucosas y el tracto anogenital de los seres humanos.

Basado en el conocimiento adquirido en el cérvix, se ha descrito un modelo evolutivo que explica la historia natural desde la infección hasta la aparición del cáncer en 3 fases o periodos: infección por VPH (1ª fase), si la infección persiste aparecen las lesiones pre-neoplásicas (2ª fase: displasia progresiva), y si la infección continúa persistiendo -y dependiendo del genotipo- las lesiones pre-neoplásicas pueden evolucionar hacia cáncer (3ª fase: cáncer). Este modelo evolutivo aceptado para el cérvix también ha sido descrito en la mucosa anogenital y, probablemente, pueda ser reproducido en otras localizaciones.

Hoy están comercializadas 3 vacunas profilácticas (no terapéuticas), la nonavalente (Gardasil 9® contra los genotipos relacionados con neoplasia: VPH-16 y VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-45, VPH-52, VPH-58 y contra los genotipos causantes de verrugas genitales: VPH-6 y VPH-11), la tetravalente [Gardasil® contra los genotipos relacionados con neoplasia: VPH-16 y VPH-18 y contra los genotipos causantes de verrugas genitales: VPH-6 y VPH-11] y la bivalente [Cervarix® contra los mismos genotipos relacionados a carcinoma: VPH-16 y VPH-18]. Estas vacunas previenen la infección y las lesiones pre-neoplásicas (cervicales, vulvares, vaginales y anales), y el carcinoma escamoso de cérvix y ano entre otros. Por tanto, están indicadas para la prevención mediante inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad de las siguientes enfermedades relacionadas con el VPH: a) lesiones genitales precancerosas y cánceres que afectan al cérvix y al ano, relacionados causalmente con los genotipos de las vacunas; y b) verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con los genotipos de las vacunas.

La duración de la eficacia inmunológica, medida como la presencia en suero de anticuerpos específicos a los genotipos vacunales, es de unos siete años. Modelos matemáticos de simulación han predicho un mantenimiento de estos títulos serológicos de hasta 15 años. Todavía es prematuro decir si serán o no necesarias dosis de recuerdo para mantener esta inmunidad en un futuro.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS/PRUEBAS DE CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR VPH Y DE LA PATOLOGÍA RELACIONADA

Técnicas moleculares

El desarrollo de técnicas altamente sensibles para la detección del ADN del VPH ha revolucionado el diagnóstico y el seguimiento de la infección. En la actualidad disponemos de pruebas diagnósticas basadas en técnicas moleculares como son el sistema de captura híbrida (CH) y la PCR.

El sistema de CH es un método basado en la amplificación de la señal no radiactiva de la hibridación de sondas RNA con el DNA-VPH. Permite detectar de forma cualitativa la infección para VPH de 13 tipos de alto riesgo y 5 de bajo riesgo, no permitiendo detectar la infección tipo específico. Más recientemente se han introducido las técnicas de la PCR basadas en la amplificación de secuencias de ADN viral. Esta técnica diagnóstica es más sensible y permite, además de detectar la infección, identificar el tipo específico viral, diferenciar entre persistencia o nueva infección en pacientes en seguimiento y, finalmente, detectar infecciones por múltiples VPH.

Citología

La citología es una técnica de cribado para detectar los pacientes con una probable displasia de alto o bajo grado a nivel cervical o anal. Estas lesiones están relacionadas en su mayoría con una infección persistente del VPH, principalmente por genotipos con un alto riesgo oncogénico (VPH-16).

No hay duda de que la citología cervical convencional (prueba de Papanicolaou), como primer paso previo a la realización de una colposcopia, es la prueba que ha contribuido de manera espectacular a la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. Si bien, la citología también es una técnica viable para controlar la patología anal relacionada con la infección por el VPH, no es una técnica factible para controlar la patología relacionada con esta infección en otras localizaciones como la cavidad oral (patología de cabeza y cuello), pene.

Esta prueba diagnóstica se basa en los cambios citopatológicos inducidos por la infección del VPH. La citología convencional es una prueba diagnóstica barata, pero presenta una serie de limitaciones como son la importante variabilidad interobservador, una sensibilidad baja y el diagnóstico de una serie de anomalías de significado incierto denominadas ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) que incluso citatólogos expertos son incapaces de clasificar como lesiones premalignas.

Actualmente se dispone de la citología líquida que, aunque es más cara que la citología convencional, aumenta la fiabilidad diagnóstica. Además, también tiene la ventaja que en la misma muestra se pueden realizar otras técnicas diagnósticas como una PCR para identificar una infección por VPH.

En todos los casos en que se diagnostique una citología patológica (o anormal), esta información se debería contrastar con un análisis histológico.

Histología (biopsia)

La información anatomopatológica es la prueba diagnóstica patrón oro (*gold standard*) para el diagnóstico de las lesiones causadas tras la infección por el VPH. Tanto en el cérvix como en el ano, la biopsia debe ser obtenida después de identificar la lesión mediante colposcopia/anoscopia y tinción con ácido acético al 5% y/o lugol, por ejemplo.

BIOMARCADORES DE LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VPH

La citología permite detectar las lesiones displásicas, pero no diagnostica la presencia del VPH, es decir, no aporta información de la fase inicial de la historia natural (infección por VPH), y tampoco informa de si la infección por este virus es persistente. Asimismo, la citología/histología tampoco nos permite predecir la evolución de las lesiones hacia un cáncer o la involución de éstas. Estos inconvenientes quedan minimizados por la lenta progresión de infección a displasia y posteriormente cáncer. Es decir, probablemente sean necesarias una o más décadas para que, si es el caso, se desarrolle un cáncer a partir una lesión relacionada con una infección persistente por VPH. Es de esperar que la gran mayoría de las personas que se han infectado por el VPH terminen aclarando el virus espontáneamente (principalmente los pacientes VIH-negativos). Por otro lado, no sabemos con certeza la evolución de las lesiones displásicas de alto grado, aunque se ha descrito una persistencia de las mismas en las personas que no reciben ningún tipo de tratamiento específico. No obstante, disponer de un biomarcador que pueda predecir la historia natural de esta infección optimizaría en control de estos pacientes, sobre todo si el biomarcador sirviera para seleccionar a aquellos pacientes en riesgo de evolucionar a cáncer.

Diferentes biomarcadores han sido y son objeto de estudio. La expresión de ARN mensajero (ARNm) de los genes oncogénicos E6/E7 del virus del VPH y la integración genómica de distintos tipos de VPH en las células diana son dos de los biomarcadores a considerar.

Recientemente, diversos autores han observado una correlación entre el aumento de los niveles de ARNm del VPH y la gravedad de la lesión en cérvix uterino, sugiriendo que la cuantificación de los niveles de ARNm podría ser un buen biomarcador para determinar qué paciente está en riesgo de desarrollar un cáncer. Este biomarcador no está exento de controversia. El incremento en el ARNm también puede ser observado en aquellos pacientes en que la lesión se autolimitará y no progresará a cáncer. Por lo tanto, este biomarcador puede estar sobreestimando la progresión hacia cáncer.

La integración del genoma del VPH en la célula huésped es otro posible biomarcador en estudio. La región E2 ORF (*open reading frame*) ha sido identificada como el sitio preferencial de integración del VPH dando lugar a la delección parcial o casi total de esta región. Los productos de gen viral E6 y E7 son controlados por la proteína del gen viral E2, el cual reprime la transcripción de los genes E6 y E7. La falta de control de E2 sobre los productos de E6 y E7 como consecuencia del proceso de integración, constituye un importante evento en la progresión y el desarrollo de las lesiones cancerígenas.

Diferentes técnicas de laboratorio, utilizadas para detectar la integración del VPH: análisis de Southern blot, electroforesis de dos dimensiones en gel, amplificación multiplex mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y PCR cuantitativa *Real-Time* (qRT-PCR), no han demostrado ser lo suficientemente sensibles. Los datos publicados hasta la fecha sugieren que la integración del ADN viral dentro del genoma del huésped podría constituir un prometedor biomarcador del riesgo para la progresión a cáncer. No obstante, dado que la historia natural (de infección por VPH a cáncer) precisa de varias décadas, se necesitan estudios con un seguimiento de años para evaluar el papel real de un biomarcador.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÉRVIX (CUELLO UTERINO)

Existen dos enfermedades cervicales relacionadas con la infección por el VPH: los condilomas acuminados y el cáncer de cuello uterino o de cérvix (carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y los carcinomas mixtos).

En la mujer, el cáncer de cuello uterino es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo después del cáncer de mama y de pulmón (décima causa de muerte por cáncer en los países industrializados). En 1993, el cáncer invasivo de cuello uterino se incluyó como criterio definitorio de sida y la displasia de alto grado dentro de la categoría B. Los carcinomas de células escamosas representan entre el 85% y 90% de los cánceres de cérvix. Casi el 100% de estos carcinomas contienen el ADN del VPH, siendo el 87% causado por 7 genotipos de alto riesgo oncogénico. Los genotipos VPH-16, VPH-18 y VPH-31 son los más prevalentes.

Previo a la aparición del cáncer, el VPH causa alteraciones celulares muy superficiales, sin invasión y cuyos hallazgos citológicos se denominan lesiones escamosas intraepiteliales [SIL, por sus siglas en inglés: 'squamous intraepithelial lesion']. Las anomalías celulares preneoplásicas observadas en el extendido citológico se catalogan de manera binaria como lesiones intraepiteliales escamosas de alto (H-SIL) o bajo grado (L-SIL). Los hallazgos histológicos de las biopsias se denominan de la misma manera: lesiones intraepiteliales escamosas de alto (H-SIL) o bajo grado (L-SIL).

La infección y las lesiones cito/histológicas por el VPH pueden remitir espontáneamente (curarse) o progresar a cáncer. De hecho, la mayoría de mujeres inmunocompetentes eliminan el VPH al cabo de unos 6-12 meses tras la infección sin más consecuencias para la salud.

Aunque muchas de las mujeres infectadas desarrollan inmunidad natural frente diferentes tipos del VPH después de la infección, esta inmunidad se establece de forma tardía y errática, es decir, a unos 8 meses post-infección. Además, sólo un 50-60% de las mujeres infectadas desarrollan anticuerpos neutralizantes frente a la proteína de la cápside (L1) del virus, que son los realmente efectivos para el bloqueo del virus. Ciertamente, aún no se conoce bien cuál es el papel que juega esta inmunidad en el control de la infección.

Co-infección VPH y VIH. Datos epidemiológicos

En la actualidad, las mujeres VIH-positivas respecto a las mujeres VIH-negativas tienen:

- ☐ una mayor prevalencia de infección cervical por el VPH.
- ☐ una mayor prevalencia de lesiones cito/histológicas cervicales,
- ☐ una mayor incidencia de infección cervical,
- ☐ una mayor persistencia de la infección (mayor tiempo para aclarar o eliminar la infección)
- ☐ una progresión de las lesiones cito/histológicas hacia cáncer más rápida.

La prevalencia de la infección cervical puede variar dependiendo de la técnica diagnóstica

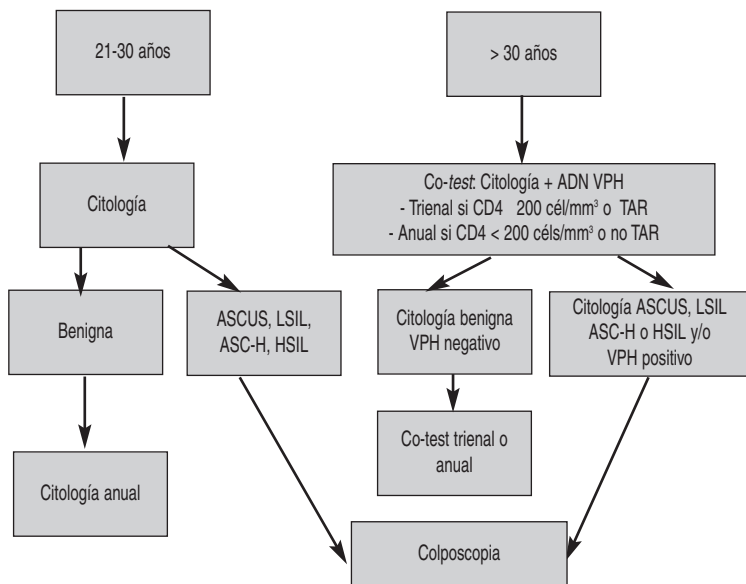


Fig. 11-1. Algoritmo de exploración ginecológica para mujeres infectadas por el VIH (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014)

que se utilice. En una cohorte de mujeres infectadas por el VIH del Hospital Germans Trias i Pujol, mujeres *naïves* al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR), con CD4 <500/mm³ y sin antecedentes de patología cervical, la prevalencia de infección cervical fue del 63% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 53%-73%) con PCR y un 41% (IC95%: 31%-51%) con CH. Los genotipos de alto riesgo oncogénico más prevalentes fueron el VPH-16 (28%), VPH-33 (18%), VPH-52 (12%), VPH-58 (11%), y VPH -39 (11%). Además, más del 40% de las mujeres presentaron una infección por múltiples genotipos. La persistencia de la infección por el VPH fue del 86% (IC95%: 77%-95%), y la probabilidad actuarial de «aclaramiento» e incidencia de la infección por el VPH a los 3 años fue del 16% y del 45%, respectivamente. Asimismo, la prevalencia de lesiones pre-neoplásicas fue del 37%, y la probabilidad actuarial de incidencia de lesiones pre-neoplásicas cervicales a los 3 años fue del 41% y a los 5 años del 54%.

Estos resultados indican que las mujeres VIH-positivas son mucho más vulnerable a infectarse por diferentes tipos oncogénicos del VPH, y cronificar estas coinfecciones durante más tiempo con el consiguiente riesgo que comporta la persistencia de la infección por el VPH, el desarrollo de lesiones precancerosas o de cáncer.

Factores de riesgo

Diferentes factores de riesgo están relacionados con la evolución de la infección cervical por el VPH hasta el cáncer en mujeres VIH-positivas:

- ☐ el estado inmunitario de la paciente,
- ☐ la persistencia de la infección por VPH,
- ☐ el tabaquismo,
- ☐ la promiscuidad sexual y
- ☐ la iniciación en la vida sexual a edad temprana (anterior a los 18 años).

Si bien es cierto que es difícil discernir qué papel desempeña el estado inmunitario de las pacientes infectadas por el VIH en la era TAR, la inmunosupresión (cifras de $CD4 < 200 /mm^3$) es uno de los factores de riesgo más importantes

- ☐ de infección cervical por el VPH,
- ☐ de persistencia de la infección y
- ☐ de progresión de las lesiones cito/histológicas cervicales hacia cáncer

Otro factor de riesgo a considerar para la progresión a cáncer es la integración del VPH en el ADN de la célula huésped.

Prevención / tratamiento

En la actualidad, el mejor tratamiento de la infección por el VPH es la prevención. Por tanto, el control ginecológico periódico es esencial, y este debe incluir una inspección externa, una toma de muestra para el estudio citológico y la biopsia de toda lesión sospechosa tanto de vulva, vagina o cérvix.

En la Figura 11-1 se presenta el algoritmo de exploración ginecológica para mujeres infectadas por el VIH. El uso combinado de la citología cervical y de técnicas moleculares en una población de riesgo, como es la infectada por el VIH, puede ayudar a aumentar la eficacia del cribado de la enfermedad cervical por el VPH. Su uso en la práctica clínica debería estar recomendado a toda persona en riesgo, pero si estas técnicas no fuesen de fácil accesibilidad, se debería intentar realizarlas al menos en los casos siguientes:

- ☐ En pacientes VIH-positivos con citología cervical negativa, pero con historia clínica de riesgo para adquirir la infección por el VPH.
- ☐ En los casos donde el resultado citológico sea un ASCUS.
- ☐ En el control post-conización.

El tratamiento de las lesiones cervicales H-SIL (histología) y del carcinoma *in situ* es la con-

zación cervical. La conización cervical consiste en la extirpación quirúrgica de una parte del cuello uterino en forma de cono. Las mujeres VIH-positivas respecto a las mujeres VIH-negativas presentan una mayor recurrencia tras la conización. Dadas las características de esta coinfección, es probable que los márgenes de resección estén infectados por el VPH y, por lo tanto, se esté facilitando la recurrencia de la lesión (la vacuna contra el VPH se ha asociado a un menor riesgo de recurrencia). Asimismo, las lesiones de vulva y vagina precursoras de cáncer deben tratarse dado el mayor riesgo de progresión a neoplasia invasiva.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y ANO

Al igual que en el cérvix, el VPH está relacionado con enfermedades anales: los condilomas acuminados y el cáncer de células escamosas de ano.

Aunque el cáncer de ano es una neoplasia poco común (2.6% de todos los cánceres del tracto digestivo inferior) y es menos frecuente que el cáncer de cérvix, su incidencia (1.6-2.6 por 100000 habitantes por año) va en aumento sobretodo en hombres. En general, hay datos que indican que este aumento es atribuible principalmente a dos grupos de la población: grupo de pacientes inmunodeprimidos y grupo de hombres que tienen sexo con hombres. No obstante, es importante comentar que la infección anal por el VPH no siempre está justificada por una práctica de sexo anal receptivo. La transmisión del VPH también ha sido relacionada con fómites (juguetes sexuales, etc.), con el simple roce de otras regiones genitales infectadas o con el contacto digital.

En la displasia anal existen coincidencias anatómicas con la displasia cervical que podría explicar un comportamiento biológico similar. Así, la mayoría de los casos de displasia anal se inicia en la zona de epitelio transicional en el canal anal (situada entre el epitelio escamoso poliestratificado del ano y el epitelio columnar del recto), zona similar al epitelio transicional del cérvix. Las lesiones anales por el VPH suelen ser multifocales.

Los hallazgos observados en el diagnóstico citológico anal se denominan igual que en el cérvix: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL) y de bajo grado (L-SIL). Los hallazgos histológicos de las biopsias se denominan de la misma manera: lesiones intraepiteliales escamosas de alto (H-SIL) o bajo grado (L-SIL). Actualmente, la determinación del antígeno p16 del VPH en la biopsia se utiliza para diferenciar la displasia de alto de la de bajo grado oncogénico.

Co-infección VPH y VIH. Datos epidemiológicos

Análogo al cérvix, las mujeres y hombres VIH-positivo respecto a las mujeres y hombres VIH-negativo tienen

- ☐ una mayor prevalencia de infección anal por VPH en general y por genotipos de alto riesgo
- ☐ una mayor prevalencia de lesiones cito/histológicas anales,
- ☐ una mayor incidencia de infección anal,
- ☐ una mayor persistencia de la infección, y
- ☐ una progresión de las lesiones cito/histológicas, hacia cáncer, más rápida.

La prevalencia de infección por el VPH de alto riesgo oncogénico en canal anal en hombres que tienen sexo con hombres VIH-positivos es mayor al 80%, por el genotipo VPH-16 del 42%, y por una infección por múltiples genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico del 77%.

La prevalencia de lesiones H-SIL en hombres que tienen sexo con hombres es cercana al 60%. La incidencia estimada de cáncer anal/100.000 habitantes/año en personas VIH-positivas es de 30 en mujeres, 46 en hombres heterosexuales y de 131 en hombres que tienen que tienen sexo con hombres.

Es importante destacar que se ha demostrado que la detección precoz mediante programas de cribado de lesiones H-SIL y cáncer anal se asocia a una reducción de la incidencia de cáncer anal invasivo.

Factores de riesgo

Se podría decir que los factores de riesgo para la infección anal y para las lesiones pre-neoplásicas son los mismos que los descritos para el cérvix, más los hombres que tienen sexo con hombres VIH-positivos (con un mayor riesgo si tienen historia de sexo anal receptivo) y las mujeres VIH-positivas con citología cervical anormal.

Prevención / tratamiento

Tal como se ha comentado, el mejor tratamiento de la infección por el VPH es la prevención. En aquellas unidades donde no se dispone de anoscopia de alta resolución, es recomendable que una vez al año se pregunte por sintomatología anal, se lleve a cabo una inspección anogenital y un tacto rectal.

Los resultados del ensayo clínico ANCHOR -publicados recientemente- confirman los resultados previos de un estudio de cohorte prospectivo (Revollo, 2020), en donde se aportaba por primera vez evidencias de la efectividad del cribado y tratamiento de la displasia de alto grado en la prevención del cáncer anal invasivo. El tratamiento de las lesiones de H-SIL tiene por objetivo prevenir el desarrollo de cáncer anal, de forma análoga a lo que se ha demostrado el cérvix: el tratamiento de las lesiones precancerosas de cérvix reduce de la incidencia del cáncer de cérvix. No obstante, parece ser que la progresión a cáncer anal es más lenta que en el caso del cérvix. Las lesiones de H-SIL del canal anal tienen un alto índice de recidiva tras el tratamiento y, asimismo, una más baja capacidad de aclaramiento espontáneo.

Existen 2 estrategias de tratamientos de las lesiones de H-SIL anal: los tratamientos ablativos y los tratamientos tópicos. Los tratamientos ablativos: coagulación por infrarrojos y la electrocauterización, requieren de un equipo médico muy especializado, de una infraestructura más compleja para su realización y de anestesia local. Además, son peor tolerados por parte de los pacientes y pueden ser poco eficaces en formas extensas de H-SIL. Los tratamientos tópicos que incluyen la aplicación por parte del médico de ácido tricloroacético o la autoaplicación por parte del paciente de 5-fluorouracilo, imiquimod o cidofovir.

El cáncer escamoso de ano en sus estadios iniciales es asintomático, y cuando causa síntomas,

éstos suelen ser inespecíficos como sangrado anorrectal, proctalgia y prurito anal haciendo que, frecuentemente, se pueda confundir con patologías proctológicas frecuentes como las hemorroides o la fisura anal, retrasándose el diagnóstico. Por este motivo, los pacientes suelen tardar en buscar atención médica o reciben un diagnóstico erróneo. El diagnóstico definitivo se hace mediante confirmación histológica por biopsia del tumor primario. El estadiaje se realiza con una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis a completar con una resonancia magnética pélvica.

El cáncer escamoso de ano representa un claro ejemplo en el que el abordaje multidisciplinar es crucial viendo implicados simultáneamente diferentes especialistas (oncología médica, oncología radioterápica y cirugía colorrectal).

El tipo de tratamiento depende de la dimensión del tumor, de la infiltración de estructuras limítrofes y de la presencia de metástasis ganglionares locorregionales y/o a distancia.

Tumores del margen anal, pequeños (< 2 cm) y bien diferenciados pueden tratarse con una exéresis local y un seguimiento estricto. El tratamiento de tumores del margen anal > 2 cm, que afectan el canal anal o que presentan adenopatías locorregionales es la quimio-radioterapia con intención radical (radioterapia concomitante a 5FU y MMC) que ofrece respuesta completa del 80-90%. La tasa de recurrencia loco-regional tras respuesta completa a 5 años es alrededor del 10-15%. La presencia de metástasis a distancia hace desestimar la posibilidad de un tratamiento radical curativo priorizando el tratamiento de la sintomatología con quimio y/o radioterapia paliativa.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CAVIDAD ORAL

La infección por el VPH está relacionada con los condilomas acuminados y los cánceres escamosos de la cavidad oral (amígdala palatina, base de lengua).

La boca, desde un plano celular, presenta una estructura muy semejante a la vagina y al cuello del útero. Ambos órganos tienen el mismo tipo de células epiteliales, por lo que es presumible un comportamiento biológico similar de la infección por el VPH. Esta infección suele ser asintomática. Probablemente, el desarrollo de la enfermedad oral por el VPH sea consecuencia de una infección persistente (años). Los condilomas se localizan en la mucosa de los labios, boca, lengua, paladar blando y encía.

Los cánceres de la cavidad oral representan del 1% al 2% del total de cánceres en Europa Occidental. En cambio, en países como la India pueden llegar a representar el 40% de los mismos. Más del 95% de los cánceres de la cavidad oral son carcinomas epidermoides o de células escamosas, posiblemente asociados con el VPH. Estos cánceres son más frecuentes en hombres que en mujeres (4:1) y ocurre con mayor frecuencia sobre los 40 años de edad. La incidencia de estos cánceres en España varía según las áreas geográficas. Su incidencia oscila entre 22 (mediterráneo) a 45 (norte de España) por 100.000 habitantes por año para el sexo masculino y entre 1,2 a 2,5 por 100.000 habitantes por año para el sexo femenino. Merece la pena comentar que se prevé un aumento importante en la incidencia del cáncer escamoso de amígdala relacionado con el VPH en hombres con respecto a los otros cánceres escamosos en esta década.

Aunque se ha publicado que el genotipo VPH-16 es el más prevalente (se ha detectado en el

50% de los cánceres de amígdala palatina y de la base lingual), faltan trabajos que demuestren cuál es la prevalencia real y qué genotipos están implicados en estos cánceres.

Co-infección VPH y VIH. Datos epidemiológicos

La infección en la cavidad oral por el VPH en pacientes infectados por el VIH es relativamente frecuente. La información sobre la prevalencia de la infección por el VPH en la cavidad oral en nuestro medio es escasa. Datos procedentes de la cohorte CARH-MEN señalan que la infección por VPH fue detectable en el 16% (IC95%: 14%-20%) de hombre VIH-positivos, siendo la prevalencia entre hombres que tienen sexo con hombres VIH-positivo de un 16% y de un 19% entre heterosexuales VIH-positivo.

Hasta la actualidad, aunque no se ha descrito un aumento de los cánceres de cabeza y cuello en los pacientes infectados por el VIH, la mayor esperanza de vida conseguida con el tratamiento TAR y la previsión de un aumento de la incidencia principalmente en hombres, hace que sea un cáncer a tener en cuenta en la población de pacientes VIH-positivos.

Curiosamente la presencia del VPH en el tumor está relacionada con un mejor pronóstico clínico que su ausencia. En cambio, la detección del VPH en sangre periférica en pacientes VIH-positivo diagnosticados de neoplasia de cavum puede estar relacionada con una rápida evolución hacia el exitus.

Factores de riesgo

La infección por el VPH en la cavidad oral está asociada a ciertos comportamientos sexuales (sexo oral no protegido) y a la historia de infecciones de transmisión sexual.

En hombres, se ha descrito que la infección concomitante en pene también es un factor de riesgo para la infección de la cavidad oral.

La cavidad oral puede actuar como reservorio de la infección por VPH y como origen de la transmisión a todas las áreas del cuerpo con células escamosas de la pareja receptiva.

Prevención / tratamiento

En mejor tratamiento es la prevención y evitar los factores de riesgo relacionados con la infección por el VPH en la cavidad oral. El tratamiento más habitual es la aplicación de láser, aunque también se han usado algunos tratamientos farmacológicos como el cidofovir.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y PENE

El VPH puede localizarse en el surco coronal, el glande y el cuerpo, y en menor proporción en la uretra. Esta infección es la causa de los condilomas acuminados, lesiones papulares de apariencia blanda, en ocasiones múltiples, localizadas a menudo en partes secas (cuerpo del

pene). También puede ocasionar lesiones exofíticas y en coliflor. En otras ocasiones, la infección es subclínica, asintomática y sólo la tinción con ácido acético y la penoscopia pone en evidencia zonas sospechosas de enfermedad, susceptibles de ser biopsiadas.

A diferencia del cérvix, la historia natural de la infección por el VPH a cáncer de pene no es bien conocida. El cáncer del pene es poco común en la mayoría de los países de renta alta, donde la tasa es menor de 1 por cada 100.000 hombres por año.

Aunque se ha publicado que el VPH se encuentra en el 50-60% del total de estos cánceres, faltan trabajos que demuestren cuál es el porcentaje real de ADN del VPH en lesiones cancerosas, y si los genotipos más prevalentes son el VPH-16 y VPH-18.

Las alteraciones histológicas causadas por el VPH se denominan neoplasia peneal (PIN, por sus siglas en inglés *penile intraepithelial neoplasia*).

Co-infección VPH y VIH. Datos epidemiológicos

No hay mucha información sobre la prevalencia de la infección por el VPH en el pene. La prevalencia observada en la cohorte CARH-MEN fue del 26% (IC95%: 22%-29%), y no se observaron diferencias destacables entre hombres que tienen sexo con hombres (25%) y heterosexuales (27%) infectados por el VIH.

Factores de riesgo

La infección por el VPH es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de pene, y esta infección en el pene está asociada habitualmente con la infección concomitante por el VPH en otras localizaciones, como el ano o la cavidad oral, cuello uterino o vagina de la pareja sexual. Se ha descrito que el riesgo de la infección peneal por el VPH es menor con el uso del preservativo y en pacientes circuncidados.

Prevención / tratamiento

El mejor tratamiento es la prevención. El tratamiento de los condilomas puede ser diverso y varía dependiendo de la localización, del tamaño de la lesión, de la tolerancia del paciente, de la experiencia del clínico y de la accesibilidad a los tratamientos. Entre los tratamientos tópicos se utiliza el imiquimod y el podofilino. La crioterapia o el láser también constituyen alternativas terapéuticas.

El tratamiento del cáncer de pene depende del tamaño del tumor, de la ubicación, de la invasión y del estadio del tumor. A diferencia de otros procesos oncológicos, el pronóstico de este cáncer es más favorable en los pacientes VIH-positivos que en los VIH-negativos.

VIH/TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR), INMUNIDAD Y VPH

Como se ha comentado, la inmunosupresión es un factor de riesgo relacionado con la infección por el VPH, con la persistencia de esta infección y con su progresión hacia cáncer.

La inmunosupresión por el VIH produce un mayor grado de replicación del VPH y una mayor carga viral del VPH. Opuestamente, el TAR aumenta las cifras de los CD4 y favorece la reconstitución del estado inmunológico. Sin embargo, parece que si el paciente infectado por el VIH ha presentado algún episodio de inmunosupresión importante (cifras de $CD4 < 200$ céls/mm³), la reconstitución del estado inmunológico tiene un pobre impacto sobre la historia natural de la infección por VPH. Ello podría explicar que las mujeres/hombres VIH-positivos y tratadas con TAR presentan una incidencia de SIL mayor que las mujeres/hombres VIH-negativos. No obstante, la incidencia de SIL es menor si las mujeres/hombres VIH-positivos se mantienen con unas cifras de $CD4 > 200$ céls/mm³ o con cifras indetectables de carga viral. Por otro lado, no sólo la persistencia de la infección por el VPH es necesaria para que las lesiones pre-neoplásicas evolucionen a cáncer, sino que es necesario que el VPH se integre en el ADN de la célula infectada. La inmunosupresión ($CD4 < 200$ céls/mm³ durante la persistencia de la infección por el VPH) también es un factor de riesgo para integración tanto en cérvix como en ano.

En la actualidad, prácticamente todos los pacientes infectados por el VIH inician el TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4, por lo que es de esperar que la gran mayoría de pacientes que sean diagnosticados en etapas tempranas de la infección por VIH y que inicien el TAR con unas cifras de CD4 mayores a 350 céls/mm³. En consecuencia, es de esperar que tengan una evolución parecida a las personas VIH-negativas en cuanto a la infección por VPH y lesiones displásicas relacionadas.

FUTURO DE LA CO-INFECCIÓN VPH Y VIH

En este capítulo se han presentado algunas evidencias acerca de la infección por el VPH y de la patología (precancerosa y cáncer) causado por la persistencia (e integración) del VPH en cérvix, ano, cavidad oral y pene. No hay que olvidar que el VPH también puede infectar y causar patología en otras localizaciones como son la piel, el esófago y la conjuntiva.

En la actualidad y como concepto general, los pacientes VIH-positivos respecto a los VIH-negativos presentan:

- ☐ una mayor prevalencia de infección,
- ☐ una mayor prevalencia de patología causada por el VPH,
- ☐ una mayor incidencia de infección por el VPH,
- ☐ una mayor persistencia de la infección (mayor tiempo para aclarar o eliminar la infección)
- ☐ en cérvix y ano, una progresión más rápida hacia cáncer de las lesiones precancerosas,
- ☐ una mayor incidencia de cáncer anal, principalmente los HSH.

En la actualidad, la incidencia global de cáncer anal se ha incrementado, esto está claramente relacionado con una mayor expectativa de vida de las personas infectadas por el VIH, por el acceso universal a tratamientos de gran eficacia y la toxicidad casi inexistente de éstos.

La inmunosupresión es un factor de riesgo relacionado con una mayor prevalencia de coinfección VIH/VPH, con un menor aclaramiento del VPH en la población VIH-positiva y con una mayor probabilidad de progresión hacia cáncer, principalmente en los individuos que inician el TAR con un nadir de $CD4 < 200$ céls/mm³. En este sentido es vital poder implementar políticas más eficaces para diagnosticar estas lesiones en fase temprana a las personas infectadas por el VIH y poder iniciar un tratamiento precoz con el fin de evitar episodios de inmunosupresión grave y prolongados en los años.

La inmunosupresión es un factor de riesgo relacionado con una mayor probabilidad de infección por el VPH, con la persistencia de esta infección, y con una mayor probabilidad de progresión hacia cáncer. Ante este escenario, el TAR puede desempeñar un papel en estas patologías siempre y cuando consiga mantener a los pacientes VIH-positivos con unas cifras de $CD4$ superiores a 350 céls/mm³, y evitar episodios de inmunosupresión graves y prolongados.

Por último, comentar que el mejor tratamiento de la infección por el VPH es la prevención, ya que no existe un tratamiento específico contra la infección por el VPH en sí. Por ello, mientras no se disponga de datos sobre la eficacia de la vacuna en diferentes localizaciones en pacientes VIH-positivo, es más que aconsejable que este colectivo de pacientes sea cribado periódicamente para descartar patología relacionada con la infección por el VPH.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Videla S, Darwich L, Cañadas MP, Paredes R, Tarrats A, Castella E, et al. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50:168-175.
2. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):487-500.
3. Revollo B, Videla S, Ornelas A, Paredes R, Coll J, Piñol M, García-Cuyás F, Puig J, Parés D, Clotet B, Sirera G. Incidence of invasive anal squamous cell carcinoma in HIV-1-infected patients after 12 years of screening program. *Clin Infect Dis*. 2020;71:390-399.
4. Palefsky JM. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 16;386(24):2273-2282
5. Videla S, Darwich L, Cañadas M, Clotet B, Sirera G. Oral human papillomavirus infections in men and their clinical management in short messages. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2014; 28:1-11

Capítulo 12

Manejo inicial de la infección aguda y crónica por el VIH-1

Juan Ambrosioni, Emma Fernández, María del Mar Mosquera,
Montserrat Plana, José M.ª Miró

Introducción
Control clínico del paciente seronegativo con riesgo de infección por VIH-1 y sospecha clínica de infección por VIH
Infección aguda por VIH-1 (primoinfección)
Control clínico del paciente con infección crónica por VIH-1. Evaluación y seguimiento del enfermo

Factores de progresión de la infección por VIH-1 a sida
Clasificación por estado inmunológico y riesgo de evolución
Inicio de la profilaxis de las infecciones oportunistas, inicio del TAR y periodicidad de los controles
Recomendaciones generales a los pacientes infectados por VIH-1

INTRODUCCIÓN

El manejo clínico inicial de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) incluye el diagnóstico precoz de la infección, la educación sanitaria y el consejo médico para evitar la transmisión de la infección por el VIH-1, una anamnesis y examen físico dirigidos a identificar complicaciones de la infección por el VIH-1 o comorbilidades, la realización de exámenes complementarios para evaluar el estado de salud del individuo y la valoración del inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) y otras intervenciones terapéuticas a fin restablecer la inmunidad lo más precozmente posible, logrando así evitar la aparición de enfermedades oportunistas y reducir las comorbilidades asociadas al VIH a largo plazo. En España se diagnostican como mínimo más de 3000 nuevas infecciones por VIH al año. Varios estudios realizados en España ponen de manifiesto que un 2% de pacientes se encontraba en la fase de la primoinfección, un 20% tenía una infección reciente, un 50% una infección crónica asintomática y un 30% una infección crónica sintomática, teniendo criterios de sida un 20% de pacientes. Por otra parte, estos estudios han puesto de manifiesto que en nuestro país la infección por el VIH es fundamentalmente de adquisición sexual y que en una tercera parte de los casos la infección por el VIH se detectará en inmigrantes, con la posibilidad de que tengan infecciones latentes de sus áreas endémicas.

En esta revisión se analizan los elementos que los médicos que atienden a estos pacientes deben tener en cuenta durante la primera evaluación de un paciente con un reciente diagnóstico de la infección por el VIH sea cual sea su estadio evolutivo. Como el retraso diagnóstico de la infección por el VIH-1 es frecuente, se describirán las situaciones clínicas que deben hacer sospechar la infección y ante las que debe solicitarse la serología del VIH. Una vez diagnosticada la infección por el VIH, se describen, desde una perspectiva integral, los puntos más importantes de la anamnesis y del examen físico, las pruebas complementarias que deberían solicitarse en la primera visita y durante el seguimiento, los factores que influyen en la evolución de la enfermedad y las intervenciones terapéuticas que se pueden implementar para el correcto manejo clínico de estos pacientes. Actualmente las principales sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan valorar conjuntamente con el paciente el inicio del tratamiento antirretroviral en todos aquellos pacientes diagnosticados de infección por VIH-1 independientemente de su estado inmunológico y virológico. De esta forma se logra un mejor control de la infección, así como una reducción en la transmisión del virus. La recomendación es más fuerte a medida que descienden los CD4, aparecen enfermedades oportunistas o definitorias de sida.

CONTROL CLÍNICO DEL PACIENTE SERONEGATIVO CON RIESGO DE INFECCIÓN POR VIH-1 Y SOSPECHA CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Dada la frecuencia con la que muchos pacientes no conocen su estado de portadores de la infección, existen diversas situaciones clínicas ante las cuales se debería solicitar la serología de la infección por el VIH para realizar de este modo un cribado y evitar el retraso diagnóstico y la potencial transmisión de la infección por el VIH a otras personas por no tomar las medidas preventivas. Algunas de estas situaciones ante las cuales el personal sanitario debe solicitar la serología VIH son las siguientes:

1. Solicitud del cribado de la infección por el VIH por voluntad propia del individuo.
2. Solicitud de cribado a los pacientes con conductas de riesgo de la infección por el VIH, personas con contacto de riesgo con parejas infectadas o en inmigrantes procedentes de áreas con prevalencia elevada de la infección por el VIH.
3. Sospecha de sintomatología compatible con la primoinfección (ver tabla 12-1).
4. Manifestaciones clínicas relacionadas con la infección por el VIH y que ponen de manifiesto una alteración moderada de la inmunidad celular como son por ejemplo la candidiasis oral o vaginal sobretodo si se trata de casos recurrentes, la leucoplasia vellosa oral, el *molluscum contagiosum*, la trombocitopenia o la linfopenia y plaquetopenia no explicadas por otros motivos, la dermatitis seborreica, episodios de herpes zóster, la linfadenopatía generalizada, episodios de neumonía neumocócica, tuberculosis, displasia o carcinoma cervical en cualquier estadio.
5. En los pacientes con alguna de las 26 enfermedades definitorias de sida como debut de la enfermedad.
6. En pacientes que presenten cualquier infección de transmisión sexual.

Tabla 12-1. Actitud clínica ante la sospecha de primoinfección sintomática por VIH-1

-
- *Manifestaciones clínicas (a las 2-6 semanas tras exposición, 1-3 semanas de duración)*
Fiebre (80%), astenia (70%), adelgazamiento (70%), síndrome linfadenopático (40-70 %), faringitis (50-70 %), exantema macropapular con lesiones de 5-10 mm de distribución universal que respeta palmas y plantas (40-80 %), artromialgias (50-70 %), náuseas, vómitos y/o diarrea (30-60 %), cefalea (30-70 %), diaforesis nocturna (50%), hepatoesplenomegalia (10-15 %), úlceras orales o genitales (10-20%), neuropatía (5-10 %). Un 5-10% pueden presentar cefalea, meningitis aséptica o, más raramente, otros síntomas neurológicos (convulsiones, meningoencefalitis, mielitis o Guillain-Barré).
 - *Manifestaciones de laboratorio*
Linfopenia seguida de linfocitosis (disminución de la cifra de linfocitos CD4+, aumento de los linfocitos CD8+ y linfocitosis reactiva) (40%), trombocitopenia (50%), alteración de las pruebas de función hepática (20%), aumento de LDH y CK.
 - *Diagnóstico específico*
 - ELISA negativo con carga viral elevada (> 10.000) o antígeno p24 positivo
 - ELISA positivo con WB negativo o indeterminado

Si el paciente es evaluado después de un mes de iniciadas las manifestaciones clínicas, tanto el ELISA de 4ª generación como el Western Blot suelen ser positivos⁴.
 - *Diagnóstico diferencial*
Sd mononucleosis like (Infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o toxoplasmosis) Faringitis estreptocócica, Rubéola, hepatitis A y B, secundarismo luético, infección gonocócica diseminada, infección primaria por virus del herpes simple y otros virus herpes como el tipo 6 (HHV-6), influenza, reacciones tóxicas medicamentosas (toxicodermias) y meningitis virales entre otras infecciones comunitarias.
 - *Exploraciones que se deben solicitar*
Una analítica general¹, y las siguientes pruebas microbiológicas: Monospot², IgM anti-VCA³ y serología para VIH-1, CMV, HHV-6, VHA, VHB, *Toxoplasma gondii* y lues (VDRL y pruebas treponémicas), pruebas para detección de la carga viral VIH-1⁴ (o antigenemia p24), hemocultivos y frotis cervical, uretral, faríngeo o rectal para gonococo y *Chlamydia*, si procede.
 - *Tratamiento*
Tratamiento sintomático y reposo. Inicio inmediato de TARV⁵.
-

Notas: ¹La presencia de linfocitosis con > 10 % de linfocitos reactivos se observa en la infección por VEB, CMV o toxoplasma. ²La prueba de Monospot detecta la presencia de anticuerpos heterófilos en la infección por VEB (anticuerpos que reaccionan con antígenos de superficie de hematíes de bovino). Durante la segunda semana es positiva en aproximadamente el 90 % de los casos. En cerca de un 10 % de pacientes (sobre todo en niños) es persistentemente negativa. ³IgM frente al antígeno de la cápside del VEB. Tienen una sensibilidad cercana al 100 % y desaparecen al cabo de 2 meses. ⁴La detección de anticuerpos mediante ELISA de 4ª generación puede ser negativa durante las primeras 4 semanas. El Western-blot puede mostrar un patrón indeterminado. ⁵El inicio inmediato de TARV alivia rápidamente los síntomas asociados con la replicación del VIH y disminuye el riesgo de transmisión. De preferencia, iniciar un esquema con un INI de alta barrera genética (p.e. dolutegravir o bictegravir). VCA, anticuerpos anticápside viral; CMV, citomegalovirus; HHV-6, virus del herpes humano tipo 6; VEB, virus de Epstein-Barr; VHA, virus de la hepatitis A; VHB, virus de la hepatitis B.

Tabla 12-2. Control de los adultos y adolescentes asintomáticos que acuden a la consulta con serología positiva para el VIH-1

1. Primera visita

Anamnesis:

- fecha aproximada de la infección por VIH-1
- potencial fuente de contagio
- conducta de riesgo del paciente (hábito sexual, drogas) y riesgo de transmisión del VIH
- país de origen, profesión, aficiones y animales domésticos
- residencias actual y previas y viajes efectuados
- antecedentes de transfusiones o de administración de derivados hemáticos
- alergias medicamentosas, vacunaciones previas, medicación concomitante
- procesos infecciosos previos y sintomatología relacionada con el VIH-1
- antecedentes familiares de enfermedades metabólicas (dislipidemia, diabetes, cardiovasculares)
- trastornos cognitivos y neurológicos (tabla 12-3)
- calidad de vida del paciente
- problemas de salud asociados (dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular, hepatopatía, nefropatía, psiquiátricos)

Exploración física:

- peso, talla e índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal y tensión arterial
- examen por aparatos buscando signos clínicos de progresión (eccema seborreico, muguet, leucoplasia vellosa) o diagnósticos de sida (sarcoma de Kaposi, demencia). También debe evaluarse si existen signos clínicos de hepatopatía crónica avanzada
- en la mujer debe efectuarse examen ginecológico con citología
- en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) debe realizarse un tacto rectal y exploración del canal anal

Pruebas diagnósticas: ver tabla 12-4

Decisiones terapéuticas:

- Iniciar profilaxis primaria frente a *P. jiroveci* con cotrimoxazol en espera de los análisis si existen signos clínicos de progresión, sarcoma de Kaposi o linfopenia
- Ofrecer en todos los casos inicio del TARV, valorando el grado de preparación para iniciarlo y para mantener una buena adherencia. La recomendación de inicio del TARV es más fuerte en aquellos pacientes con CD4 por debajo de 500 células/mm³ o con conductas de riesgo para la transmisión del VIH (tratamiento como prevención).
- Ofrecer soporte psicológico y consejos para prevenir la transmisión del VIH-1, indicar que debería descartarse en su/s pareja/s actual o previas la infección por VIH-1, normas para prevenir la adquisición de determinadas infecciones (tabla 12-6) a través de la profesión, aficiones, animales domésticos, alimentación y viajes, consejos sobre la dieta adecuada, evitar tabaco y alcohol, normas para evitar estímulos del sistema inmunológico, contraindicar inicialmente el embarazo a las mujeres y efectuar educación sanitaria y soporte psicológico para los convivientes (pareja, familia)

2. Segunda visita (a las 2-4 semanas) y controles posteriores

Anamnesis y exploración física:

- identificar sintomatología relacionada con el VIH-1
- valorar la calidad de vida del paciente
- control del peso y cambios de la grasa corporal (lipodistrofia)

(Continúa)

Tabla 12-2. Control de los adultos y adolescentes asintomáticos que acuden a la consulta con serología positiva para el VIH-1 (*Continuación*)

-
- buscar signos de progresión o diagnósticos de sida
 - anualmente en la mujer debe efectuarse examen ginecológico con citología
 - anualmente en los hombres que tienen sexo con hombres debe realizarse un tacto rectal y exploración del canal anal
 - anualmente valorar repetir las serologías para el PPD, la sífilis, el CMV, la toxoplasmosis y los virus de la hepatitis B y C si fueron negativas

Decisiones terapéuticas:

- Estadiar al paciente según la clasificación de la infección por VIH-1 (CDC, <https://www.cdc.gov/hiv/basics/syndication-test.html>)
- Valorar tolerancia al TARV y en pacientes que no hayan iniciado aún el TARV valorar las razones por las que no lo han iniciado y el grado de adherencia al TARV que pueda tener el paciente.
- Iniciar o mantener la profilaxis primaria frente a *P. jiroveci* con cotrimoxazol
- Valorar inmunización para virus influenza anualmente, neumococo (cada 5 años) y virus VHB y VHA si la serología es negativa
- Si el PPD o las pruebas de detección del γ interferón son positivas, se administrará tratamiento de la infección tuberculosa latente si no existe evidencia de enfermedad tuberculosa

Periodicidad de los controles posteriores y pruebas diagnósticas:

- Controles clínicos cada 3-6 meses
 - Controles analíticos según tabla 12-4
 - PPD/Pruebas de detección de gamma-interferón anualmente si fue negativo y mantiene exposición de alto riesgo.
 - en los pacientes con una hepatitis crónica por los VHB o VHC solicitar una ecografía abdominal, elastografía hepática (Fibroscan) y valorar una biopsia hepática según los resultados
 - si hay dislipemia o hiperglicemia evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular y, si es necesario, iniciar dieta y/o medicación hipolipemiente-hipoglicemiante
-

Paciente seronegativo

Si una persona con conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH-1 contacta con el sistema sanitario y presenta una sintomatología clínica compatible con primoinfección, manifestaciones clínicas relacionadas con una alteración de la inmunidad celular o enfermedades sugestivas de sida y es previamente seronegativo o desconoce si puede estar infectado, debe realizarse una prueba serológica de 4ª generación (detección simultánea del AgP24 y de anticuerpos frente al virus).

Si una prueba de 4ª generación es positiva, se debe confirmar la infección por el VIH mediante Western blot o inmunoensayo en línea (LIA), capaz de discriminar VIH-1 y VIH-2. Si el resultado es negativo, puede tratarse de un falso positivo en el ELISA de 4ª generación o bien que se trate de una infección reciente (antígeno p24 positivo y/o ELISA positivo con Western blot negativo). En esta situación, la determinación de la carga viral del VIH-1 puede ser de ayuda aunque es una prueba no homologada para el diagnóstico de infección, tan sólo la constatación

de la presencia de anticuerpos es indicativo de infección por VIH. Si finalmente es seronegativo y continúa manteniendo las conductas de riesgo, debe seguir controles clínicos y serológicos periódicamente (trimestrales) y se le debe indicar que utilice medidas preventivas (p. ej. PrEP, uso de preservativos, no compartir jeringuillas, etc) para evitar la adquisición de la infección y su posible transmisión en caso de que se produzca la primera situación.

INFECCIÓN AGUDA Y RECIENTE POR EL VIH-1 (PRIMOINFECCIÓN)

Se denomina infección aguda por el VIH al periodo de tiempo que transcurre entre el momento del contagio y la aparición de anticuerpos frente al VIH (3-4 semanas). La infección por el VIH es reciente cuando se diagnostica en los primeros 180 días. A partir de esa fecha el paciente tiene una infección crónica por el VIH.

Si la sospecha de primoinfección es elevada, como aún puede no haber anticuerpos (período ventana) debe determinarse la CV del VIH-1 en plasma o la determinación del antígeno p24, que está incluida en los ELISAs de cuarta generación. La sensibilidad y la especificidad de la CV del ARN del VIH-1 en plasma son del 100 % y del 97 %, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad de la antigenemia p24 en plasma son del 89 % y del 100 %, respectivamente. Debe tenerse en cuenta que durante la primoinfección se han descrito algunos falsos negativos en pacientes con una carga viral baja (<10.000 copias/ μ L). En general, la CV del ARN del VIH-1 en el plasma de estos pacientes es muy elevada (superior a un millón de copias/ μ L) y es positiva desde la primera semana de la exposición. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer a las 2 semanas y la seroconversión se detecta con los ELISAs de 4ª generación en la primera o segunda semana después del inicio de los síntomas.

En todos los casos se debe confirmar la infección por el VIH mediante una prueba de Western-blot. En la fase inicial, el Western-blot puede ser negativo o mostrar sólo alguna banda (indeterminado), por lo que debe repetirse unas semanas más tarde. La ausencia de la banda p31 identifica pacientes con menos de 90-100 días de infección por el VIH. Entre el 40% y el 80% de los pacientes presentarán síntomas durante la primoinfección por el VIH-1. Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico diferencial se describen en la tabla 12-1. Existe una correlación entre el número de síntomas y la carga viral del paciente, de forma que a mayor número de síntomas mayor carga viral plasmática tienen los pacientes. El deterioro inmunológico y la progresión a sida son más rápidos en los pacientes con un período de incubación corto o con síntomas de primoinfección de duración prolongada (>15 días). Algunos pacientes con inmunosupresión severa pueden desarrollar eventos B o C. En los pacientes con infección aguda por el VIH debe solicitarse el tropismo viral ya que los que tienen el tropismo X4, dual o mixto tienen mayor riesgo de progresión que los que tienen un tropismo R5. En caso de confirmarse la infección aguda por el VIH-1, el paciente debe acabar de evaluarse como se indica más adelante, y considerar el inicio inmediato del TAR.

CONTROL CLÍNICO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH-1

EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

La infección por el VIH-1 es un proceso crónico y estos pacientes deberán controlarse de por vida. La anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias son los instrumentos que permitirán conocer su estadio clínico e inmunológico inicial, la profilaxis frente a determinadas infecciones oportunistas y el manejo terapéutico de las comorbilidades. El inicio del TAR en los pacientes con infección crónica por el VIH debe de ser considerado en todos los casos, salvo en aquellos pacientes que no desean iniciarlo, en este caso la instauración del TAR debe de ser discutida en cada visita. En la tabla 12-2 se especifica cómo debe efectuarse la primera visita y las visitas de seguimiento de los adultos y adolescentes asintomáticos que acuden a la consulta con una serología positiva para el VIH-1. Además, como el TAR ha mejorado la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, deben evaluarse simultáneamente otros problemas generales de salud, como la enfermedad hepática por los virus de la hepatitis B o C, el riesgo de enfermedad cardiovascular, el riesgo de nefropatía, o la osteoporosis/osteopenia que pueden agravarse por la infección por el VIH-1 o el propio TAR, otras enfermedades de órgano y también se valorará el riesgo de transmisión del VIH y en las mujeres en edad fértil el deseo de embarazo.

ANAMNESIS

En relación con la infección por VIH-1

☐ Intentar conocer la fecha aproximada de la infección utilizando como referencia la fecha de inicio de la conducta de riesgo (drogadicción o relaciones sexuales) o la fecha de un cuadro clínico compatible con la primoinfección. Estos datos son importantes ya que los pacientes con primoinfección sintomática progresan con mayor rapidez y presentan una CV del ARN del VIH-1 en plasma más elevada, y en combinación con los datos clínicos y exámenes complementarios puede ayudar a estratificar a estos pacientes como progresores rápidos, lentos o no progresores a largo plazo (LTNP).

☐ Realizar un estudio de contactos del paciente, e intentar identificar a la persona que ha sido la fuente potencial de la infección para conocer si puede haber transmitido una cepa de VIH resistente si estaba tomando TAR y tenía fracaso virológico, lo que puede cambiar el enfoque terapéutico. En todos los casos el estudio de resistencias está recomendando.

☐ Conocer la conducta de riesgo del paciente (p. ej., adicción a drogas por vía intravenosa o tipo de relaciones sexuales) ya que puede permitir identificar precozmente la patología específica asociada a dicha conducta de riesgo (p. ej., enfermedades de transmisión sexual o infección por virus de la hepatitis A, B y C) y el riesgo que existe de transmisión del VIH. En los pacientes exdrogadictos debe preguntarse si están recibiendo terapia sustitutiva con metadona por las potenciales interacciones con algunos antirretrovirales.

☐ Conocer el país de origen, los países en los que ha residido y los viajes que ha efectuado el paciente, sobre todo a países en vías de desarrollo, con el fin de tener presentes los microorganismos endémicos de aquellas áreas geográficas (p. e., histoplasmosis, estrongiloidiasis, tripanosomiasis, ciclosporidiasis o HTLV-1). Así mismo con el aumento de la inmigración y la facilidad para los viajes internacionales, están aumentando el número de infecciones por subtipos no-B del VIH-1, o por el VIH-2.

☐ Conocer la profesión, las aficiones y el tipo de alimentación del paciente, así como si posee animales domésticos, ya que puede estar expuesto a determinados patógenos.

☐ Conocer las vacunaciones del adulto que ha recibido (antitetánica, antineumocócica, antihepatitis A y B o antigripal). Preguntar por antecedentes de transfusiones o derivados hemáticos.

☐ Valorar los antecedentes de alergia a medicamentos (p. ej., sulfamidas, rifampicina o penicilina), que se utilizarán con frecuencia para prevenir o tratar infecciones oportunistas. La alergia a las sulfamidas es importante ya que estos pacientes tienen alergia cruzada a darunavir. Por otra parte, los pacientes con alergia a los cacahuets y la soja tienen alergia cruzada con maraviroc.

☐ Conocer los eventos B y C del VIH que ha tenido el paciente. Esto puede permitir identificar procesos (p. ej., muguet o neumonía por *P. jiroveci*, tuberculosis) que pueden reactivarse y ser tributarios de profilaxis antimicrobiana.

☐ Preguntar si tiene análisis previos, relacionados o no con su patología, ya que pueden ser de ayuda para conocer el estadio y la evolución de su infección (p.ej. linfopenia, plaquetopenia) y poner de manifiesto co-morbididades asociadas (p.ej. hiperglucemia, dislipemia, hepatopatía crónica o insuficiencia renal).

☐ Efectuar una anamnesis por sistemas con el fin de identificar síntomas actuales asociados a la infección por VIH-1 (p. ej., muguet, síntomas de órgano, síntomas constitucionales o trastornos cognitivos relacionados con la demencia asociada al sida) (Tabla 12-3). Esta información puede permitir efectuar un diagnóstico y tratamiento precoz de las enfermedades diagnósticas de Sida (infecciones oportunistas, neoplasias y demencia)

☐ Evaluar el grado de autonomía del paciente mediante los tests apropiados.

En relación con problemas generales de salud

☐ Enfermedad cardiovascular: Se deberá conocer si existen antecedentes familiares o personales de uno o más de estos factores de riesgo: hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, dislipemia o antecedentes de enfermedad cardiovascular, según se describe en el capítulo 27. También se valorará la edad del paciente, si existe hábito tabáquico, obesidad o vida sedentaria. El riesgo cardiovascular se debe conocer mediante las ecuaciones de COMVIHCOR (<https://comvihcor.datarus.eu/es/calculadora>). En los varones se preguntará si consumen anabolizantes, ya que ello puede empeorar la dislipemia o alterar la función hepática, y en todos los pacientes por el consumo de cocaína, que aumenta el riesgo cardiovascular. Se comentará al paciente los factores que puede corregir, recomendándole dejar de fumar y realizar alguna actividad deportiva y

se tendrán en cuenta dichos factores de riesgo al elegir el TAR y al evaluar la necesidad de iniciar un tratamiento hipolipemiente.

☐ **Enfermedad hepática:** en los pacientes con hipertransaminasemia deberá evaluarse si ésta es debida a una infección crónica por los virus de la hepatitis B, C y/o D y/o al abuso de alcohol y, si persiste la hipertransaminasemia (> 6 meses), se recomendará la realización de pruebas complementarias para conocer el grado de afectación hepática (ecografía abdominal, elastografía o biopsia hepática). La coinfección por VIH y el consumo de alcohol o cannabis puede acelerar el curso natural de estas infecciones, y el TAR puede originar diversos grados de hepatotoxicidad. Se comentará al paciente los factores que puede corregir, recomendándole dejar de consumir alcohol y cannabis y evitar el uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Los pacientes cirróticos deben valorarse para trasplante hepático.

☐ **Nefropatía o insuficiencia renal,** ya que puede condicionar el tipo de TAR. Los pacientes en terapia renal sustitutiva deben valorarse para trasplante renal.

☐ **Antecedentes psiquiátricos,** ya que puede condicionar la selección del tipo de TAR.

☐ **Otros procesos en varones:** En los varones de más de 50 años de edad se preguntará por posibles antecedentes de síndrome prostático.

☐ **Otros procesos en mujeres:** A las mujeres en edad fértil se les preguntará por el deseo reproductivo o si están embarazadas ya que debería iniciarse un TAR seguro para el feto para evitar la transmisión materno-fetal del VIH. Se preguntará si existen antecedentes familiares de neoplasia de mama o si han apreciado alguna tumoración durante la autoexploración y a las mayores de 50 años se recomendará la realización de una mamografía cada dos años. En las mujeres postmenopáusicas no se les recomendará la terapia hormonal sustitutiva por el riesgo de neoplasia de mama, enfermedad cardiovascular o tromboembólica.

☐ A todos los pacientes se les preguntará por los tratamientos médicos que reciben y productos naturales que toman por las potenciales interacciones con los antirretrovirales, por la presencia de factores de riesgo de cáncer colorrectal y se tienen factores de riesgo de osteoporosis/osteopenia (mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años o en más jóvenes y en toda persona con más de 50 años con uno o más de los siguientes factores de riesgo: raza blanca, vida sedentaria, tabaquismo, alcoholismo, tratamiento con fenitoína o esteroides, hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D, enfermedades tiroideas e hipogonadismo).

Es muy importante conocer todas estas comorbilidades ya que pueden influir en la elección de los medicamentos antirretrovirales que deben componer el primer régimen antirretroviral.

EXPLORACIÓN FÍSICA

☐ **En relación con el VIH-1:** La infección por VIH puede afectar de forma directa o a través de un evento B o C a cualquier órgano o sistema. Debe describirse en cada control el estado general del paciente y conocerse su altura y peso con el fin de tener su índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y la presión arterial. La exploración física por aparatos debe ser minu-

Tabla 12-3. Prueba de cribado del deterioro cognitivo asociado al VIH

Realizar las siguientes tres preguntas a todos los pacientes:

1. ¿Ha sufrido pérdidas frecuentes de memoria? (e.g. ¿se le olvidan acontecimientos especiales recientes, citas...?)
2. ¿Se siente usted más lento al razonar, planear actividades o resolver problemas?
3. ¿Tiene dificultades en mantener la atención? (e.g. en una conversación, un libro o una película)

Las respuestas pueden ser: a) Nunca; b) Casi nunca; c) Sí.

Se considera un test anómalo si contesta "Sí" en al menos una pregunta.

Nota: Adaptado de Simioni S, 2010

ciosa, explorando de forma sistemática la piel, las regiones ganglionares palpables, la cavidad oral, los genitales, la región anal y el sistema nervioso, evaluando si existen trastornos cognitivos o alteraciones neurológicas que permitan identificar de forma precoz la demencia asociada al sida; en caso de detectarse anomalías en la función cognitiva en la prueba rápida de cribaje debe solicitarse una valoración neuropsicológica completa y valorar la realización de una prueba de imagen (Tabla 12-3). Debe preguntarse si existen alteraciones visuales en pacientes avanzados (cifra de linfocitos CD4 < 50 células/μL) para descartar una retinitis por citomegalovirus. La presencia de visceromegalias (hepato y/o esplenomegalia) debe hacer descartar la existencia de una cirrosis por los virus de la hepatitis B y/o C, una infección por micobacterias o leishmania o una enfermedad hematológica. En la mujer deben efectuarse una exploración ginecológica para descartar úlceras genitales o condilomas y una citología cervical cada 6-12 meses para descartar una displasia o carcinoma de cérvix. En los varones homosexuales debe realizarse un tacto rectal y una exploración del canal anal, recomendándose realizar citologías rectales con la misma periodicidad si existe riesgo de carcinoma rectal. En ambas situaciones se hará un cribaje de la infección por papilomavirus humano. Si el examen físico es normal, se obtendrán unos datos básicos que servirán de referencia para futuros controles, y si existen anomalías, éstas pueden permitir identificar signos clínicos de progresión (p. ej., muguet, leucoplaquia vellosa o eccema seborreico) o diagnósticos de sida (p. ej., sarcoma de Kaposi).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la tabla 12-4 se especifican los exámenes complementarios que deben efectuarse cuando un paciente infectado o con riesgo de infección por VIH-1 se visita por primera vez y en las visitas sucesivas. Los exámenes complementarios buscan los siguientes objetivos:

1. Confirmar la infección por VIH-1. Debe realizarse un test ELISA y si es positivo, confirmarse con un Western Blot o test similar (inmunoanálisis en línea).

2. Conocer su situación inmunológica y virológica. Se solicitarán las subpoblaciones linfocitarias CD4 y CD8, la carga viral del ARN del VIH-1 en plasma, un *test* genotípico de resistencias y el tropismo viral. Esta información permitirá conocer: a) el riesgo que tiene un paciente de desarrollar sida; b) el momento de instaurar la profilaxis primaria frente a determinados microorganismos; c) los antirretrovirales que podemos utilizar al conocer los resultados del *test* de resistencias; d) el subtipo viral (B frente a no-B) que nos puede indicar si la infección la ha transmitido un paciente no europeo; e) el tropismo viral (R5, X4, dual/mixto) que nos indicará en los pacientes con infección aguda/reciente por el VIH el riesgo de progresión a sida (más rápido cuando el tropismo no es R5) y si se pueden utilizar los inhibidores del CCR5 como Maraviroc. Además, se debe solicitar la determinación del HLA-B57*01 inicialmente ante la previsión de que el paciente pueda requerir la administración de abacavir en el futuro ya que si el resultado es positivo existe un riesgo muy elevado de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. Dado que el uso actual de maraviroc y abacavir son actualmente limitados, algunas instituciones ya no realizan rutinariamente la determinación de tropismo y de HLA-B5701.

3. Solicitar un hemograma, recuento de plaquetas, bioquímica completa en ayunas que incluya la glucemia basal, el perfil lipídico (colesterol, HLD, LDL y triglicéridos), creatinina, sodio, potasio, filtrado glomerular (mediante la ecuación de MDRD o la de Cockcroft-Gault), calcio, fosfato, función hepática completa, LDH, sedimento de orina, proteinuria y glucosuria (mediante tira reactiva), las proteínas totales, la albúmina, las amilasas y lipasas, la CPK y las pruebas de coagulación, un ECG y una radiología de tórax basales, que sirvan de referencia para futuros controles. El paciente puede presentar diversos grados de trombocitopenia en relación con la infección por VIH-1, la drogadicción o la coinfección por los virus de la hepatitis B y C. En fases avanzadas puede presentar una ligera a moderada pancitopenia. Si es muy acusada, debe sospecharse afectación de la médula ósea por un proceso infeccioso (micobacterias, hongos o *Leishmania*), un síndrome linfoproliferativo o un hiperesplenismo secundario a hipertensión portal asociada a una cirrosis hepática y, con menor frecuencia, a un síndrome mielodisplásico. La función hepática puede estar alterada por coinfecciones por los virus de la hepatitis B o C, diversos procesos infecciosos (infecciones por micobacterias y *Leishmania*), neoplásicos o por toxicidad medicamentosa. Si los pacientes desarrollan una colestasis en fases avanzadas de la infección por VIH-1, debe descartarse la afectación hepatobiliar por citomegalovirus, *Cryptosporidium* o *Microsporidium*. En los usuarios de drogas inyectables suele existir, casi siempre, una hipertransaminasemia que refleja diversos grados de hepatitis crónica/cirrosis hepática por los virus B, C y el agente Δ . Las cifras de LDH suelen ser normales en los pacientes infectados por VIH-1. Su incremento se debe a necrosis celular y, en el contexto clínico adecuado, obliga a descartar la neumonía por *P. jiroveci* y el linfoma. La función renal y el sedimento de orina suelen ser normales, pero pueden alterarse por nefrotoxicidad medicamentosa, glomerulopatías en relación o no con el VIH-1 e infecciones. El ionograma puede modificarse en caso de insuficiencia suprarrenal por citomegalovirus o micobacterias o si el paciente tiene un proceso neurológico (p. ej., meningitis tuberculosa) y un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

(ADH). En fases avanzadas, también suele observarse hipocolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. La infección por el VIH-1 puede originar hipogonadismo, por lo que en ocasiones puede ser útil la determinación de los niveles de testosterona. Finalmente no se recomienda determinar de forma rutinaria los niveles de ácido láctico.

4. Realizar exámenes neuropsicológicos periódicos para detectar precozmente el deterioro cognitivo-motor menor asociado al VIH-1. Las alteraciones cognitivas, conductuales y/o motoras suelen ser la primera manifestación de la afectación neurológica por la infección por el VIH-1 (Tabla 12-3).

5. Identificar las infecciones latentes, con el fin de saber qué infecciones se pueden reactivar y se deben prevenir mediante la profilaxis con antimicrobianos o vacunaciones. Para conocer si existe tuberculosis latente se efectuará una PPD o pruebas de detección de γ -interferón (T-SPOT-TB® o *Quantiferon-Gold Test in Tube*®) en caso de pacientes inmunodeprimidos. En caso de que fueran positivos debe descartarse la enfermedad tuberculosa y administrar quimioprofilaxis. También se solicitarán las serologías para *T. gondii*, citomegalovirus y virus de la varicela. En los pacientes con IgG positivo para citomegalovirus y una cifra de linfocitos CD4 menor de 50 céls/ μ L se solicitará el ADN del CMV en sangre periférica para descartar viremia y un examen ocular para descartar una retinitis por citomegalovirus. Se debe solicitar los marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A (IgG-VHA), de la hepatitis B (HbsAg, anti-HBc y anti-HBs) y de la hepatitis C. Si el paciente es portador del virus de la hepatitis B (HbsAg positivo) deben solicitarse además marcadores de replicación del virus B (antígeno e y ADN cualitativo o cuantitativo del VHB) y marcadores de infección por el virus Delta (anticuerpos y antígeno delta). Si la serología de la hepatitis C es positiva deben realizarse la determinación de la carga viral del VHC y si el resultado es positivo el genotipo del VHC. Estos marcadores permitirán determinar si los pacientes deben vacunarse frente al VHA y VHB o si existe una infección activa por los VHB o VHC.

En todas las personas con antecedentes de promiscuidad sexual, y en particular en hombres que tienen sexo con hombres y en trabajadoras del sexo, se debe solicitar la serología luética (pruebas reagínicas [VDRL o RPR] y pruebas treponémicas [TPHA]). También se recomienda realizar un frotis faríngeo, un frotis anal/vaginal y una muestra de orina para gonococo y *Chlamydia* y en las mujeres un examen de las secreciones vaginales para *Trichomonas*, ya que la infección puede ser oligosintomática. Los pacientes infectados por el VIH y el papilomavirus humano tienen un mayor riesgo de displasia y cáncer anogenital. Por ello, en las mujeres se debe efectuar una citología cervical cada 6-12 meses ya que pueden presentar displasia o un carcinoma cervical invasivo. También se recomienda realizar una citología rectal a los HSH con riesgo de carcinoma anal, particularmente si el nadir de CD4 era bajo. A los hombres que tienen sexo con hombres se debe solicitar un estudio de parásitos en heces para descartar una infección por parásitos que se haya transmitido por vía fecal-oral. En los inmigrantes o personas que hayan vivido en áreas endémicas se deben descartar las infecciones por HTLV-1, VIH-2, *T. cruzi* (enfermedad

Tabla 12-4. Pruebas complementarias que deben efectuarse a un paciente con infección crónica por VIH-1¹

Exámenes Complementarios	Periodicidad de los exámenes		
	Primera visita	Pacientes sin TARV	Pacientes con TARV
Hemograma y fórmula leucocitaria	Sí	3-6-meses	3-6 meses
Recuento plaquetario	Sí	3-6-meses	3-6 meses
Bioquímica básica ²	Sí	3-6-meses	3-6 meses
que incluya filtrado glomerular			
Sedimento de orina, proteinuria y glucosuria (tira reactiva)	Sí	Anual ⁹	Anual ⁹
Radiografía tórax y ECG	Sí	SP	SP
PPD- pruebas de detección γ interferón	Sí	Anual	Anual ¹⁰
Serologías:			
Virus hepatitis A, B (Δ) y C ³	Sí	SP	SP
<i>T. gondii</i>	Sí	SP	SP
Citomegalovirus	Sí	SP	SP
<i>T. pallidum</i>	Sí	Anual	Anual
Examen de parásitos en heces	Sí	SP	SP
Pruebas en relación con VIH-1:			
Anticuerpos (ELISA) ⁴	Sí	No	No
CV ARN VIH-1 plasma	Sí	3-6-meses	3-6 meses
Genotipo resistencias VIH-1 ⁵	Sí	No	SP
Tropismo viral	Sí	No	No
HLA-B57*01	Sí	No	No
Subpoblaciones			
linfocitarias (CD4/CD8)	Sí	3-6-meses	3-6-12 meses
Densitometría (DEXA) ⁶	Sí	SP	SP
Ecografía abdominal	SP	SP	SP
Tests neuropsicológicos ⁷	Sí	12 meses	SP

Notas: ¹ Si existe promiscuidad sexual, efectuar frotis cervical, faríngeo, rectal y anal para gonococo y *Chlamydia*. Solicitar anualmente, en mujeres citología cervical y en varones, rectal si existe riesgo de carcinoma de cérvix o anal (virus del papiloma humano). En los varones debe solicitarse el PSA a partir de los 50 años y en las mujeres una mamografía a partir de los 50 años. ² La bioquímica básica debe incluir la glucemia, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, calcio, fosfato, filtrado glomerular (CKD-EPI), función hepática completa, LDH, CPK, amilasas y lipasas. ³ Si el antígeno Australia (HbsAg) o la serología VHC son positivas, solicitar en plasma el ADN del VHB, el antígeno Delta (Δ) y el ARN cuantitativo y genotipo del VHC. Si existe una hepatitis crónica viral, solicitar ecografía abdominal y elastografía hepática. ⁴ Si el paciente sólo tiene un examen previo, debe solicitarse otro test de ELISA o de Western-blot. ⁵ Al realizar el estudio genotípico se puede conocer el subtipo viral. ⁶ En pacientes con factores de riesgo (ver texto). ⁷ Con el fin de detectar alteraciones cognitivas asociadas al VIH-1 (ver tabla 12-3). ⁸ Realizar anualmente función renal (creatinina y FGe), Proteinuria y cociente proteínas/creatinina en orina, tira reactiva/sedimento urinario y presión arterial. En caso de factores de riesgo semestral. Si recibe TDF a los 1-3 meses del inicio y semestral concentración sérica de fosfato y glucosuria. ¹⁰ Si el PPD o las pruebas de detección de γ -interferón son negativas repetirlas anualmente. SP = si precisa

de Chagas), histoplasmosis y *S. stercolaris* según el área geográfica de procedencia.

6. Identificar problemas de salud asociados:

Se evaluarán otras comorbilidades que el paciente pueda presentar, de acuerdo a lo explicado en el Capítulo 28.

FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 A SIDA

Desde el inicio de la epidemia se efectuaron numerosos estudios prospectivos para evaluar la tasa de progresión a sida de los pacientes infectados por VIH-1.

Marcadores clínicos de progresión a sida

Los pacientes con una primoinfección por VIH-1 sintomática progresan más rápidamente a sida y presentan una CV del ARN del VIH-1 en plasma más elevada. Los marcadores clínicos de progresión de la infección crónica por el VIH-1 a sida son la candidiasis oral, la leucoplasia vellosa y los síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, astenia crónica, diarrea crónica y/o pérdida de más del 10 % de peso). La linfadenopatía persistente, que en un principio se consideró un factor predictor clínico, en la actualidad no se considera, ya que las tasas de progresión en pacientes con y sin linfadenopatías son similares. El herpes zóster es un marcador precoz, diagnosticado a los 2-7 años (media: 5 años) antes del sida, pero con escaso poder predictivo; la tasa de progresión a sida a los dos años es baja (25 %). La candidiasis oral y la leucoplasia vellosa aparecen generalmente más tarde que el herpes zóster y la tasa de progresión a sida a los dos años es del 40 %. Los síntomas constitucionales son las manifestaciones más tardías, e indican una inminente progresión a sida. Todos los pacientes que las presentan lo desarrollan en menos de dos años. En consecuencia, a todo paciente infectado por VIH se debe preguntar, de forma sistemática, sobre esta sintomatología y se buscará de forma intencionada, en la exploración física la candidiasis oral y la leucoplasia vellosa, dos entidades características de la infección por VIH-1, que indican que la infección se encuentra en una fase intermedia o avanzada.

Marcadores biológicos (inmunológicos y virológicos) de progresión a sida

La carga viral del VIH-1 en plasma y la cifra absoluta de linfocitos CD4 son los dos factores predictores independientes de progresión a sida y muerte. Se ha observado que cuanto mayor es la CV del ARN del VIH-1 en plasma en un determinado momento, mayor es el riesgo de progresión a sida y/o a la muerte. Las tasas de progresión a sida y de mortalidad a los 6 años en pacientes sin TAR que tenían una CV del VIH-1 en plasma < 500, 501-3.000, 3.001-10.000, 10.001-30.000 y > 30.000 copias/mL fueron del 5-1 %, 17-6 %, 32-18%, 55-35 % y 80-70 % (sida-muerte) respectivamente. También se ha observado que el tropismo viral del VIH (cepas X4 o duales/mixtas) y los pacientes que tienen infecciones por más de un virus de la inmunodeficien-

cia humana o superinfecciones tienen una progresión más rápida a sida. Por otra parte, la cifra absoluta de linfocitos CD4, nos indicará la posibilidad de desarrollo y tipo de infecciones oportunistas que puede padecer el enfermo. Algunos autores también consideran el porcentaje de linfocitos CD4. Un porcentaje menor del 14% podría indicar el inicio de la profilaxis primaria frente a la neumonía por *P. jiroveci*. Finalmente, existen factores genéticos que pueden determinar una progresión más rápida o más lenta de la infección por el VIH a Sida que quizás en un futuro puedan incluirse en la práctica clínica. Actualmente, estos datos son importantes desde un punto de vista teórico, aunque en la práctica, se ofrecerá inicio de TAR desde la visita inicial.

CLASIFICACIÓN POR ESTADO INMUNOLÓGICO Y RIESGO DE EVOLUCIÓN

Mediante la anamnesis, la exploración física y los exámenes complementarios que se han efectuado, se debe poder catalogar al paciente según la clasificación de la infección por VIH-1 (CDC, <https://www.cdc.gov/hiv/basics/syndication-test.html>), que indica en qué situación clínica e inmunológica se encuentra. La situación clínica, inmunológica y virológica del paciente refuerza la decisión de iniciar el TAR y el inicio de las profilaxis de las infecciones oportunistas.

INICIO DE LA PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS INICIO DEL TAR Y PERIODICIDAD DE LOS CONTROLES

Bases de la profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas (Tabla 12-5)

La inmunodepresión de la infección por VIH-1 es característicamente celular ya que produce una depleción crónica y progresiva del número de linfocitos CD4, apareciendo la mayoría de infecciones oportunistas cuando la inmunodepresión es avanzada. Su cronología dependerá del balance entre la virulencia del microorganismo y el grado de inmunosupresión del paciente.

Así, la tuberculosis y la candidiasis pueden observarse por encima de los 200 linfocitos CD4/ μ L, mientras que la neumonía por *P. jiroveci* y la toxoplasmosis cerebral se observan por debajo de 200 y 100 linfocitos CD4/ μ L, respectivamente y las infecciones por *C. neoformans*, *M. avium-intracellulare* y citomegalovirus aparecen por debajo de 50 linfocitos CD4/ μ L. Esto explica que la tuberculosis y la candidiasis aparezcan antes y que las infecciones por *C. neoformans*, *M. avium-intracellulare* y citomegalovirus se observen en fases más avanzadas de la infección.

Origen de las infecciones oportunistas

Reactivación de una infección latente adquirida años antes. Es la causa más frecuente. Se caracterizan porque la primoinfección por estos microorganismos fue generalmente asintomática. Las infecciones por *M. tuberculosis*, *T. gondii*, *P. jiroveci*, virus del grupo herpes (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple o herpes zoster) y otros virus (virus JC) son los procesos más comunes.

Infección exógena. Estos pacientes pueden adquirir infecciones *de novo* por los mismos mecanismos que el huésped inmunocompetente. Se adquieren, por ejemplo, por vía digestiva las infecciones por *Isospora belli*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium* y *M. avium-intracellulare* y por vía respiratoria, la criptococosis. La tuberculosis y la neumonía por *P. jiroveci* también se pueden adquirir por reinfecciones exógenas.

Proliferación de microorganismos saprófitos de piel y mucosas. La candidiasis oral, esofágica y vaginal son los ejemplos más característicos de este mecanismo.

Dado que el mecanismo más frecuente por el que el paciente infectado por el VIH-1 tiene una infección es por reactivación de una infección latente adquirida años antes, se puede llegar a conocer qué infecciones ha tenido el paciente tal como se explica en el apartado de pruebas complementarias (tabla 12-4). El riesgo de reactivación aparecerá, a excepción de la infección por *M. tuberculosis*, cuando la inmunosupresión sea grave (en general, por debajo de 200 linfocitos CD4/ μ L), momento en que deberá instaurarse la profilaxis primaria para prevenir la reactivación de dichas infecciones. Si un paciente desarrolla una infección oportunista, generalmente porque no toma profilaxis o porque desconoce que está infectado por el VIH-1, la respuesta al tratamiento durante la fase aguda de la misma suele ser buena. Sin embargo, puesto que en estos pacientes persiste la inmunodepresión celular y por las características de este tipo de microorganismos (gérmenes intracelulares, ausencia de fármacos activos frente a las formas quísticas de los protozoos y sobre el provirus integrado en el ADN celular), la tasa de recidivas es muy alta, lo que obliga a efectuar un tratamiento de mantenimiento (profilaxis secundaria) indefinido para evitar las recaídas. Con la introducción del TAR en 1996, se ha comprobado que es posible restaurar el sistema inmunológico en los pacientes con sida y que se puede retirar la profilaxis de las infecciones oportunistas cuando la cifra de linfocitos CD4 está por encima de un determinado umbral (>100 céls/ μ L) de forma mantenida (más de 3-6 meses) y los pacientes tienen una carga viral del ARN del VIH-1 en plasma suprimida. Este fenómeno tiene una base inmunológica, ya que el aumento de la cifra de linfocitos CD4 con TAR se acompaña de una restauración de la respuesta proliferativa inmuno-específica frente a dichos microorganismos (p. e., citomegalovirus, *T. gondii*).

Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A y B en las personas no inmunizadas, la vacunación frente al neumococo cada 5 años, frente al tétanos cada 10 y antigripal anual. En pacientes seleccionados se puede realizar la vacunación frente al *H. influenzae* tipo B y virus de la varicela-zóster. Las indicaciones de la vacunación frente al papilomavirus humanos seguirán las mismas recomendaciones que en la población general, aunque existe muy poca experiencia en pacientes infectados por el VIH. Se recomendará también vacunación para SARS-CoV2 según la pauta recomendada a nivel nacional, así como para viruela del mono, según la situación epidemiológica (brote a nivel mundial en 2022).

Recomendaciones generales antes del inicio del TAR

El inicio del TAR esta recomendado en todos los pacientes, desde el diagnóstico, y puede ser propuesto ya en la primera visita. En los pacientes con una infección crónica por VIH-1 sintomática (eventos C de la clasificación de los CDC) se recomienda iniciar el TAR en todos los casos en las primeras 2 semanas desde el diagnóstico del evento C salvo en los pacientes con criptococosis meníngea o tuberculosis meníngea.

Aunque el inicio del TAR no es urgente en los pacientes con una infección crónica asintomática por el VIH-1, este debe de ser valorado y discutido con el paciente siempre, independientemente de la cifra de CD4 o la carga viral. Dada la importancia que tiene realizar correctamente el primer TAR conviene, antes de iniciar el TAR, preparar al paciente, tratar de identificar las potenciales situaciones concomitantes que puedan dificultar una correcta adhesión y corregirlas y en los últimos años se ha implementado en forma creciente el inicio rápido del TAR (dentro de la primera semana del diagnóstico) e incluso en la primera visita. Es muy importante conocer los factores dependientes del paciente ya que en la actualidad existe ventaja con el elevado número de fármacos de que disponemos, por lo que se puede hacer un TAR a la medida de cada caso. Se debe preguntar al paciente qué tipo de vida realiza (si es activa o no; si puede tener privacidad o no para tomar la medicación) y los horarios de trabajo y de comidas (si son estables o no, si una eventual dosis al mediodía sería fácil o difícil de cumplir). También debe conocerse sus problemas de salud, problemas que por un lado pueden adelantar el inicio del TAR y por otro pueden contraindicar el uso de alguna familia de antirretrovirales. Si el paciente tiene problemas digestivos, *diabetes mellitus*, dislipemia, un hábito depresivo o si se trata de una mujer en edad fértil con deseo de quedar embarazada o ya lo está, debe adaptarse la elección de los fármacos antirretrovirales a esas situaciones. Finalmente, se tiene que conocer los productos naturales y la medicación concomitante que toma o que ha de tomar para evitar interacciones farmacocinéticas que potencien la toxicidad o disminuyan la eficacia de los fármacos que reciba.

Si el paciente acepta el inicio del tratamiento el TAR, es imprescindible que en el momento de la prescripción y la dispensación de los fármacos se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en todos los aspectos relacionados con el TAR. Durante el TAR, la evaluación periódica de la adherencia es imprescindible y deberá tenerse en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas. Para ello es indispensable que exista una buena coordinación entre clínicos y farmacéuticos. Si se detecta una falta de adhesión debe intervenir de forma activa para corregirla, y en situaciones extremas puede valorarse la suspensión del tratamiento, ya que un TAR incorrecto favorecerá la aparición de resistencias y limitará las futuras opciones terapéuticas del paciente.

Con respecto a los efectos secundarios, una vez el paciente y el médico han convenido una determinada pauta de TAR, el médico deberá explicar detalladamente la manera o maneras potenciales de tomar cada fármaco, los fármacos intercurrentes a evitar, los potenciales efectos secundarios y la manera de prevenirlos.

Tabla 12-5. Indicaciones del TARV y profilaxis de las IO y periodicidad de los controles

Linfocitos CD4+/ μ L	Tratamiento antirretroviral ¹	Profilaxis primaria (PP) y secundaria ² (PS)	Periodicidad de los controles
> 500	Recomendar en todos los pacientes incluidos los pacientes con infección aguda reciente ³	Vacunación para neumococo (cada 5 años), gripe (anual), Hepatitis A y B ⁴ . Quimioprofilaxis TBC si PPD+ o pruebas detección γ -interferón + ⁵	Cada 6 meses
200-500	Recomendar TARV	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4>500/ μ L	Cada 3-6 meses ⁶
< 200	Recomendar TARV	Mismas profilaxis que para pacientes con CD4 >500/ μ L, pero considerar que las respuestas vacunales serán inferiores y PP para <i>P. jiroveci</i> con cotrimoxazol (960 mg/día/3 días/semana) ⁶ PS de las IO que haya tenido Mantener de forma indefinida las profilaxis mientras el paciente no tenga criterios de retirada con TARV ⁷	

Notas: ¹Seguir recomendaciones GESIDA/PNS de indicación de TARV. Se recomendará TARV siempre e independiente de CD4, en mujer embarazada, en parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, en nefropatía por VIH y en hepatitis B que requiera tratamiento. ²Si hay poca predisposición del paciente, CD4 estable o CV baja. ³Seguir recomendaciones GESIDA/PNS de indicación de profilaxis, fármacos aconsejados y posología. ⁴Vacunar de forma sistemática frente a VHA y/o VHB a todos los pacientes con IgG VHA y HBc y HBs negativos. ⁵En ausencia de TBC activa, isoniazida 300 mg/día 9 meses. ⁶En alérgicos al cotrimoxazol, considerar dapsona (100 mg/día) sola o asociada a pirimetamina (25 mg/día) 2 ó 3 veces por semana, si existe coinfección por *T. gondii*. Si alergia a dapsona considerar pentamida inhalada (300 mg/mes) sola o asociada a pirimetamina 50 mg/día 3 días por semana si existe coinfección por *T. gondii*. La PP de la toxoplasmosis debe realizarse en los pacientes con serología positiva para *T. gondii* y cuando CD4 < 100 céls/ μ L. ⁷Seguir recomendaciones GESIDA/PNS para criterios de retirada de PP y PS de IO (33). Se pueden suprimir todas las profilaxis en los pacientes que reciben TARV y tienen CV indetectable y CD4 >200 céls/ μ L > 3-6 meses. Si en los pacientes en los que se ha retirado la profilaxis los CD4+ descienden >200 céls/ μ L deberá reinstaurarse. ⁸En pacientes que inician TARV o con inmunodepresión severa se recomienda control clínico y analítico trimestrales el primer año de seguimiento.

Periodicidad de los controles

Una vez iniciado el TAR, es recomendable efectuar un primer control a las 2-4 semanas para monitorizar la adhesión y los efectos secundarios inmediatos. Se debe facilitar la accesibilidad del paciente al médico que le recomendó el TAR, bien de forma directa mediante una visita no programada o bien a través del teléfono. Si la adhesión es correcta y no existen efectos secundarios, estos aspectos deben monitorizarse y reforzarse cada 3-6 meses, coincidiendo con las visitas clínicas. En la tabla 12-4 se especifican las pruebas complementarias que deben realizarse y la periodicidad con que deben efectuarse los controles clínicos y analíticos de estos enfermos. En los últimos años, se está valorando las visitas y controles analíticos más distanciados, incluso cada 12 meses, en las personas bien controladas, adherentes al TAR y sin comorbilidad.

Tabla 12-6. Consejos para evitar la exposición a patógenos oportunistas**1. Exposición sexual**

Relación sexual: se aconseja la utilización de preservativos para evitar ITS, citomegalovirus, herpes simple, papilomavirus

Exposición oral a las heces (contacto anal-oral): existe riesgo de infecciones intestinales como criptosporidiasis, shigellosis, giardiasis, hepatitis A, infección por *Campylobacter*

2. Exposición ambiental y laboral

Trabajos en penitenciarías, hospitales y albergues: pueden tener riesgo de infección tuberculosa

Trabajadores de jardines de infancia o padres de niños que asisten a jardines de infancia: pueden adquirir infecciones por CMV, criptosporidiasis, hepatitis A, giardiasis

Veterinarios y granjeros: criptosporidiasis, toxoplasmosis, salmonelosis

Jardineros: criptosporidiasis, nocardiosis

3. Contacto con animales (en pacientes con CD4 < 200 céls/μl)

Se debería evitar la limpieza de animales (sobre todo aquellos con menos de 6 meses y/o con diarrea) y la adquisición de nuevos animales de tiendas o granjas. Se debe hacer examinar por el veterinario para evitar infecciones como *Cryptosporidium*, *Salmonella*, *Campylobacter*

Los gatos pueden transmitir la toxoplasmosis a través de las heces, así como otros enteropatógenos. Se aconseja a los seronegativos no tener gatos para evitar la infección por *Toxoplasma*. No es de utilidad examinar el gato para descartar toxoplasmosis. Existe riesgo a través de arañazos y heridas de infección por *Bartonella*

El examen de los pájaros sanos para descartar *Cryptococcus neoformans* o *Mycobacterium avium* no es de utilidad

Otras enfermedades transmitidas por animales: reptiles (salmonelosis), peces (*Mycobacterium marinum*), caballos (*Rhodococcus equi*)

El uso de guantes, el lavado frecuente de manos y evitar las heces de los animales son las dos medidas más eficaces para aquellos que tratan de forma continua con animales

4. Alimentos y bebidas

Evitar alimentos poco cocinados, huevos crudos, verduras y frutas no peladas, ya que existe peligro de infección por *Cryptosporidium*, *Salmonella* y *Campylobacter*, *listeria*. El agua debe ser siempre de fuentes de potabilidad conocida. Con la manipulación de alimentos no cocinados, se aconseja lavado repetido de las manos

5. Viajes a países en vías de desarrollo

Planear el viaje consultando a un centro o profesional sanitario experto en medicina del viajero

Las mismas medidas respecto a alimentos, bebidas, animales, recomendadas previamente son válidas para el viajero

Las vacunas de virus vivos (p.ej. vacuna de la fiebre amarilla) no se deben usar por el riesgo de infección generalizada por la vacuna debido al déficit inmunológico del paciente (en pacientes con CD4 < 200 céls/μl)

Si el paciente no desea tratarse, los controles de la infección por VIH-1 deben efectuarse cada 3-6 meses con la determinación de las subpoblaciones linfocitarias y la carga viral plasmática del VIH-1.

RECOMENDACIONES GENERALES A LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1

Finalmente, todo paciente infectado por VIH-1, o con riesgo de serlo, debe ser informado de los siguientes temas:

Actividades preventivas: Derivar al paciente a Atención Primaria para que se le pueda aplicar el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS: <http://papps.es/>). El hecho de derivar al paciente a Atención Primaria facilita el cuidado compartido de pacientes, confiere cercanía y mejor acceso al sistema sanitario.

Prevención de la transmisión del VIH-1. Se deben explicar los mecanismos de transmisión del VIH-1 y las medidas preventivas que debe realizar para evitar la reinfección o la transmisión de la infección e insistir en la importancia de adoptar determinados hábitos. En las relaciones sexuales debe conocer las prácticas de riesgo bajo o nulo y utilizar el preservativo. El preservativo puede prevenir otras enfermedades de transmisión sexual y, en pacientes infectados por el VIH-1, la transmisión de cepas de VIH-1 resistentes, el citomegalovirus y el HHV-8. Los usuarios activos de drogas inyectables deben remitirse a un centro especializado para su deshabituación y, si persiste el consumo de drogas, insistir en la utilización de jeringuillas estériles y, sobre todo, no compartir el material de inyección. Estos pacientes deben saber que no pueden donar órganos, sangre o semen y que deben notificar su infección al personal sanitario que los atiende. También debe informarse a los pacientes de la importancia de notificar su infección a las personas que pudieran haber estado expuestas. El paciente puede asumir personalmente la responsabilidad de notificarlo a sus contactos; en ese caso se debe explicar al caso índice la información que debe transmitir. También se le puede sugerir que traiga a sus contactos con el fin de darles consejo sanitario y facilitar la realización de la serología del VIH. En el caso de que el paciente no quiera notificarlo, se le debe ofrecer la posibilidad de que el personal sanitario sea el que informe a sus contactos manteniendo el anonimato del caso índice. En todos los casos se debería asegurar que los contactos han sido identificados y que se les ha realizado la serología del VIH. En el caso de parejas estables serodiscordantes, con CV indetectable persistentemente, se debe informar del riesgo nulo de transmisión.

Normas para la prevención de determinadas infecciones. Se aconsejará sobre normas de actuación en la vida diaria, para evitar en lo posible la exposición a patógenos oportunistas. En la tabla 12-6 se resumen las recomendaciones para evitar la exposición a patógenos oportunistas, si existe exposición sexual, ambiental o laboral, contacto con animales, exposición a determinado tipo de alimentos o bebidas y si se realizan viajes a países en vías de desarrollo.

Normas para evitar los estímulos del sistema inmunológico, que puedan ser cofactores de progresión de la infección (enfermedades de transmisión sexual o ETS, consumo de drogas, cannabis, tabaco o alcohol y malnutrición). Así mismo se potenciará que el paciente realice una dieta cardiosaludable y rica en fibra, realice ejercicio moderado de forma regular y abandone el hábito tabáquico, o pierda peso si su IMC es mayor de 30.

Ofrecer soporte psicológico, si lo precisan. Los pacientes asintomáticos que reciben la noticia de que deben iniciar TAR precoz pueden presentar problemas emocionales por el cambio que comporta en su vida y los posibles efectos secundarios del tratamiento. Además, a menudo sufren discriminación familiar, social o laboral y esto puede originar síndromes depresivos.

Consejo gestacional. A las mujeres se les debe explicar que en la actualidad no existe una contraindicación del embarazo.

Efectuar educación sanitaria entre las personas que conviven con el paciente. Deben saber que por convivir no se transmite la infección y que pueden compartir todos los utensilios habituales excepto aquellos que puedan contaminarse con sangre (cepillos de dientes y hojas de afeitar). La lejía (diluida al 1/10) es un buen desinfectante para limpiar superficies o utensilios contaminados con sangre. Los convivientes y familiares también pueden precisar soporte psicológico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Blanco JR, Locutura J, Riera M, Suárez-Lozano I, von Wichmann MA. Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (Supl. 5):1-88.
2. Miró JM, Manzardo C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, Gatell JM. Clinical management of acute and chronic human immunodeficiency virus infection before starting antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Dec;29(10):759-72.
3. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected With HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis*. 2014 Jan;58(1):1-10.
4. European AIDS Clinical Society Executive Committee. European Guidelines for the treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 11.1, Octubre 2022. Consultadas en septiembre 2022. Disponibles en https://www.eacsociety.org/media/final2022eacsguidelinesv11.1_oct2022.pdf.
5. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. Dec 2022. doi:10.1001/jama.2022.22246.

Capítulo 13

Actitud diagnóstica ante los principales síndromes clínicos de los pacientes infectados por el VIH Cribaje del cáncer

Coordinadores: Eugenia Negrodo, Guillem Sirera

Clínica oftalmológica del sida ocular
Afección renal en la infección por el VIH
Trombocitopenia asociada a la infección por VIH
Alteraciones endocrinas y del metabolismo
Manifestaciones neurológicas del SIDA
Afección gastrointestinal en el sida

Algoritmo diagnóstico de la afección pulmonar
Algoritmo diagnóstico de las adenomegalias
Algoritmo diagnóstico del síndrome febril
Procedimientos diagnósticos en la anorexia
Afección cardíaca en el sida
Manifestaciones reumatológicas
Screening de cáncer en pacientes VIH

CLÍNICA OFTALMOLÓGICA DEL SIDA OCULAR

Susana Ruiz Bilbao, Adrián Sánchez-Fortún Sánchez, Ester Pascual Benito, Sandra Gómez Sánchez, Pau Romera Romero, Jordi Castellví Manent, Susana Castillo Acedo, Ramón Anglada Escalona

La afectación oftalmológica de la infección por VIH es diversa y ha sufrido un cambio de patrón desde la instauración de la terapia TAR. Por un lado, podemos encontrar neoplasias y entidades causadas por patógenos oportunistas en aquellos pacientes con el sistema inmunológico más comprometido y, por otro lado, anomalías vasculares, uveítis por inmunorecuperación y efectos adversos derivados de los fármacos en aquellos pacientes con un mejor estado inmunológico. Los estudios estiman una probabilidad del 5 al 25% de desarrollar ceguera en los países en vías de desarrollo. El virus VIH se ha aislado de lágrimas, córnea, vítreo y tejido coriorretiniano en personas afectadas pero las enfermedades más frecuentes son las que afectan a retina y coroides.

Afectación del segmento posterior (retina, coroides)

Microangiopatía VIH

La microangiopatía VIH ocurre entre un 45 y un 70% de los pacientes con sida y es el hallaz-

go ocular más frecuente en esta población, aunque también pueden aparecer en pacientes asintomáticos portadores VIH. Su presencia está relacionada con un grado de deterioro inmunológico importante, siendo inversamente proporcional a la cifra de linfocitos CD4. Se cree que la microangiopatía VIH es el resultado de la microvasculopatía y de alteraciones hematológicas (anemias y alteraciones hemostáticas). Estas lesiones no son de origen infeccioso.

En la exploración se observan hemorragias retinianas, microaneurismas y microinfartos en la capa de fibras nerviosas con distribución perivascular. Los microinfartos no son específicos de estos pacientes y desaparecen a medida que mejora el nivel de CD4. Se ha aislado el antígeno VIH en las células del endotelio vascular de la retina. Sólo se observará sintomatología si los microinfartos afectan el área macular, pudiendo percibirse como pequeños escotomas centrales.

Retinitis por citomegalovirus

Tras la introducción de la terapia TAR, la incidencia de retinitis CMV ha disminuido entre un 55 y un 95%. Es la infección oportunista más frecuente y se desarrolla con un nivel de CD4 inferior a 100 y es más frecuente por debajo de 50 células/mm³.

El CMV llega a la retina por vía neurógena (desde el sistema nervioso central al nervio óptico y de aquí a la papila) y por vía hematógena, que es la más frecuente (por ello la característica distribución paravascular). Posiblemente la retinitis representa la diseminación de la enfermedad sistémica o la reactivación de un CMV latente.

Los síntomas oculares de pacientes con infección por CMV son disminución de agudeza visual si afecta a la zona central de la retina y si la afectación es a nivel de la retina periférica existirán miodesopsias, fotopsias o escotomas absolutos periféricos. Los signos fundoscópicos del CMV son variables según localización y extensión de la retinitis. La infección se extiende a lo largo de las arcadas vasculares principalmente, pero puede comenzar en cualquier zona de la retina, incluyendo la periferia. La infección de la periferia retiniana suele mostrar una opacificación granular con mínimas o nulas hemorragias. Sin embargo, cuando se afecta el polo posterior se observa una típica retinitis de todo el espesor retiniano con exudados y hemorragias.

El diagnóstico es fundamentalmente fundoscópico. Los pacientes inmunodeprimidos suelen ser portadores crónicos de este virus, por tanto la mera presencia de un cultivo positivo en sangre, orina, etc., no implica necesariamente infección. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en humor acuoso puede ser útil para intentar predecir qué individuos con cultivo positivo en sangre pueden desarrollar retinitis CMV. Es necesario hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías como retinocoroiditis toxoplásmica, necrosis retiniana por herpes y microinfartos.

El tratamiento consta de dos fases: 1ª fase o tratamiento de inducción que se realiza durante 2 semanas, y 2ª fase o tratamiento de mantenimiento que se mantendrá de forma indefinida mientras la inmunidad no mejore. Ganciclovir es el fármaco de elección. Si la evolución es favorable se puede utilizar la vía oral con Valganciclovir. De rescate disponemos de foscarnet, cidofovir o la asociación de ganciclovir y foscarnet. El tratamiento de la retinitis se puede reforzar mediante el uso de foscarnet intravítreo (2,4 mg/0,1 ml) o ganciclovir (0,2 mg/0,1 ml). Esta vía

no está exenta de riesgos como endoftalmitis o desprendimiento de retina. Debemos de tener en cuenta que la administración intravítrea no tendrá actividad sobre el ojo no tratado.

La respuesta al tratamiento debe ser valorada por el oftalmólogo en función de los siguientes parámetros: tamaño de la lesión, borde de la lesión y grado de actividad de la lesión. La progresión se caracteriza porque el borde de la lesión adquiere una coloración blanquecina, con o sin hemorragias nuevas.

Todos estos parámetros deben ser cuidadosamente evaluados en cada visita y comparados mediante fotografías del fondo de ojo, herramienta fundamental para el buen seguimiento de este tipo de patología .

A pesar de la inactivación de la retinitis con el tratamiento se han observado recurrencias en el 20-50% de los pacientes, tanto en la fase de mantenimiento como sobre todo, por la interrupción del mismo.

Una de las complicaciones de la retinitis por CMV es la aparición de agujeros en zonas de retina atrófica, secundarias a la infección, que muchas veces suelen ser múltiples. Estos agujeros pueden producir desprendimiento de retina cuyo único tratamiento posible es la intervención quirúrgica. Se practica una vitrectomía con fotocoagulación intraoperatoria y se deja un tapoador intraocular, como son algunos gases (SF₆, C₃F₈), o bien aceite de silicona. Estas sustancias ayudan a la reaplicación de la retina. El desprendimiento de retina puede aparecer tanto en las fases activas como inactivas de la retinitis. La miopía es un factor de riesgo adicional para esta complicación en los pacientes afectos

Uveítis por recuperación inmune

Síndrome descrito en 1998 como una consecuencia clínica adversa de la restauración de la respuesta inmunológica antígeno específica inducida por el TAR en pacientes con retinitis por infecciones subclínicas preexistentes, principalmente el CMV. Se caracteriza por una uveítis intermedia sin vasculitis y se presenta entre el 30 y 60% de estos pacientes y es un proceso crónico.

En algunos casos puede existir una pérdida subjetiva de agudeza visual, así como miodesopias. La disminución de agudeza visual en estos pacientes puede ser debida a la presencia de catarata subcapsular posterior o, principalmente, a edema macular quístico. En el fondo de ojo se observa vitritis con retinitis CMV inactiva. A veces se observa edema macular quístico y papilitis así como membrana macular epirretiniana. La exploración angiográfica muestra en la mayoría de los casos un edema macular y fuga del colorante a nivel papilar.

La uveítis por inmunorrecuperación no guarda relación con la cifra de CD4 ni con el tiempo transcurrido desde el inicio del TAR, pero sí guarda relación directa con la superficie de la retina afectada por el virus, con la velocidad de la disminución de la carga viral y la presencia de enfermedad por CMV en el momento de la instauración de la terapia. De este modo, son más susceptibles de presentarla aquellos pacientes que inicien tratamiento antirretroviral por primera vez y cuyo diagnóstico de retinitis sea reciente. Por lo tanto, es aconsejable iniciar el TAR después de cuatro semanas de tratamiento contra la infección activa .

Su pronóstico a largo plazo todavía es incierto y se recomienda que los pacientes VIH, con antecedentes de infección oportunista intraocular resuelta, sean evaluados periódicamente por un equipo conformado por oftalmología e infectología, para evitar la ceguera. (Figs. 13-1 y 13-2)

Necrosis retiniana

La necrosis retiniana externa progresiva es una retinitis que afecta a las capas externas de la retina, de tal forma que respeta la vascularización retiniana y acostumbra a tener una distribución centrífuga (datos diferenciales de la necrosis retiniana aguda). El agente causal suele ser el herpes zóster, pero también están implicados otros virus de la familia herpes. Puede ocurrir antes, durante o después de la infección cutánea por zóster. Las lesiones suelen ser focos de necrosis blanquecinos con inicio en el área macular sin hemorragias. Se ha descrito mayoritariamente en pacientes infectados por VIH y puntualmente en inmunocompetentes. El tratamiento es mediante la asociación de aciclovir con foscarnet o ganciclovir, dada la gran secuela que supone la pérdida de campo visual central.

La necrosis retiniana aguda es una retinitis fulminante por infección viral. Evoluciona hacia la extensión centripeta y es bilateral en un 33% de los pacientes, aunque la afectación del segundo ojo puede producirse décadas después. Se han asociado con este síndrome, virus de la familia herpes como varicela-zóster, herpes simple tipo 2 y citomegalovirus. Se caracteriza por pérdida de visión aguda, uveítis anterior de leve a severa intensidad y gran vitritis posterior. En 15 días desarrolla oclusiones en las arteriolas periféricas de la retina, vitritis y focos múltiples de lesiones blanco-amarillentas de retinitis que progresan rápidamente hasta formar 360° de lesión de aspecto cremoso. Es más frecuente en pacientes inmunocompetentes aunque ha sido descrita en pacientes VIH. El tratamiento endovenoso con aciclovir es de elección asociado con foscarnet o ganciclovir según respuesta y condición inmune del paciente. Precisa controles diarios para asegurar la correcta evolución. Se puede reforzar con dosis intravítreas de foscarnet o ganciclovir. En pacientes VIH se debe contemplar la profilaxis sistémica por la posibilidad de bilateralidad del cuadro, sobre todo cuando la etiología se ha confirmado por herpes zóster y

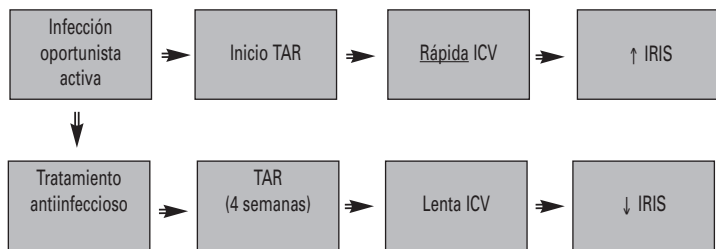


Fig. 13-1. Relación entre el inicio de TAR en pacientes con infección oportunista activa y la probabilidad de aparición de IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*)

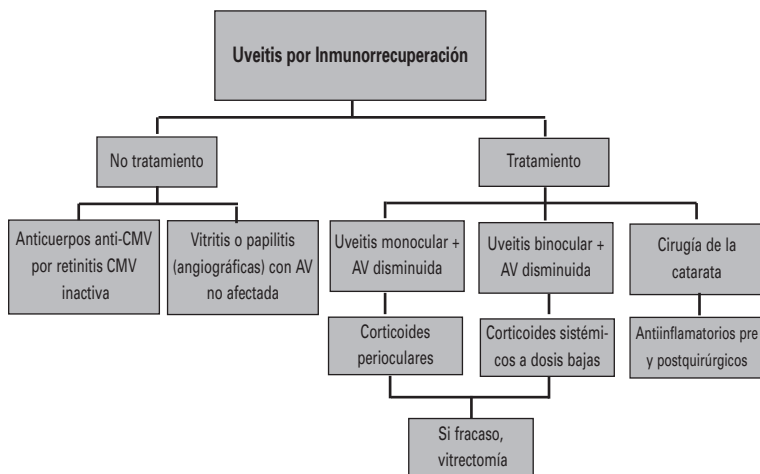


Fig. 13-2. Tratamiento de la uveítis por inmunorrecuperación. AV (agudeza visual)

oscila entre 3 y 6 meses según el estado inmune. Las zonas de necrosis retiniana frecuentemente se pueden romper en estadios más avanzados formando una combinación de desprendimiento de retina regmatógeno (por roturas) y por tracción vítreo-retiniana.

Otras infecciones oportunistas

La afectación ocular por toxoplasma en pacientes con sida se presenta de forma atípica, como focos de retinocoroiditis localizados, generalmente de mayor tamaño que en los pacientes inmunocompetentes y con menor vitritis circundante. Las lesiones pueden ser bilaterales, difusas, multifocales y no originarse en cicatrices previas (primoinfección). Los estudios histológicos muestran escasa reacción inflamatoria en la retina. Siempre debemos descartar toxoplasmosis cerebral asociada. Es imprescindible un diagnóstico y un tratamiento precoz, ya que en los pacientes VIH el cuadro puede progresar inevitablemente a diferencia de los individuos inmunocompetentes. El tratamiento es mediante sulfadiazina y pirimetamina. Se puede valorar la monoterapia con cotrimoxazol.

La sífilis ocular es la más frecuente de las infecciones intraoculares bacterianas y afecta al 2% de los pacientes infectados por el VIH. Se considera sífilis terciaria. La presentación clínica de la coriorretinitis sífilítica incluye: uveítis, neuropatía óptica y retinitis, hecho de vital importancia pues condiciona el tratamiento médico. Las lesiones son subretinianas, amplias, amarillo-pálidas, solitarias, en forma de placa y bilaterales. En algunos pacientes se pueden presentar con

un cuadro de intensa vitritis sin evidencia de focos coriorretinianos, pudiendo ser la primera manifestación de la lúes .

Podemos encontrar coroiditis causada por *Pneumocystis jiroveci* donde se observan lesiones blanco-amarillentas, pequeñas, redondas u ovals, localizadas en la coroides, con mínima vitritis y sin reacción inflamatoria adyacente. La coroiditis por Criptococo es el resultado de la diseminación sistémica en forma de lesiones multifocales de coroiditis similar a las de *Pneumocystis jiroveci* y su presencia sugiere manifestaciones del sistema nervioso central, pudiendo ser la coroiditis la primera manifestación. La forma más frecuente de presentación es un edema de papila bilateral secundario a una meningitis criptocócica. En la coroiditis tuberculosa se pueden observar múltiples focos coroides de infiltración profunda, amarillenta, que elevan la retina y con poca reacción inflamatoria adyacente ocasionalmente con alguna hemorragia a su alrededor. La forma de tuberculoma único también es posible. El tratamiento es el de la enfermedad de base.

Afectación orbitaria y de los anejos oculares

Es poco frecuente en nuestro entorno. Los hallazgos orbitarios son raros en el VIH e incluyen linfoma y celulitis orbitarios, generalmente causada por *Aspergillus*.

La afectación de los anejos oculares (párpados y sistema lagrimal) puede incluir herpes zóster oftálmico (HZO), sarcoma de Kaposi y *molluscum contagiosum*.

Herpes zóster oftálmico

El HZO se observa en 5% a 15% de los pacientes con VIH y puede estar asociado con una aparición simultánea de queratitis, escleritis, uveítis, retinitis o encefalitis. Se ha descrito como primera manifestación de sida y su presencia en un individuo joven y sano obliga a descartar la infección por VIH.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es un tumor mesenquimatoso altamente vascularizado que puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, principalmente en la piel . En el ojo, puede presentarse en un 20% como lesiones violáceas e indoloras en la piel del párpado o menos frecuentemente en la conjuntiva.

El tratamiento dependerá del estadio y de la localización. Si el paciente recibe quimioterapia por diseminación del Kaposi, el oftalmólogo deberá esperar entre 4 y 6 semanas la respuesta terapéutica de una lesión localizada.

Afectación de superficie ocular y segmento anterior

Los hallazgos en el segmento anterior del ojo en pacientes con VIH incluyen queratoconjun-

tivitis seca (síndrome de ojo seco), queratitis (herpética, bacteriana o fúngica) e iridociclitis (infecciosa o derivada del tratamiento TAR). Se postula que la destrucción inflamatoria de las glándulas lagrimales mediada por el VIH sería la causante de la queratoconjuntivitis seca y se estima que puede alcanzar un 20% de los pacientes infectados. También se ha asociado a un aumento de riesgo de padecer neoplasia escamosa de la superficie conjuntival junto con la exposición UVA.

Microvasculopatía conjuntival

La incidencia de esta afectación ha disminuido considerablemente debido al inicio del TAR. Se caracteriza por dilatación segmentaria y estrechamiento de los vasos sanguíneos, segmentos vasculares en forma de coma y acumulación de sedimentos en la columna de sangre. Se cree que la causa es el depósito de inmunocomplejos, el aumento de la viscosidad del plasma o la invasión del endotelio vascular por el VIH y se correlaciona con la microangiopatía retiniana.

Manifestaciones neurooftalmológicas

Las manifestaciones neurooftálmicas de la infección por VIH pueden involucrar la vía visual aferente o eferente y pueden ocurrir en pacientes asintomáticos o en pacientes con síntomas neurológicos no visuales. No obstante, diversos trastornos neurooftalmológicos pueden suponer la primera forma de presentación de la enfermedad y por ello es importante conocerlos.

La afectación puede ser causada por infecciones oportunistas, infección directa por VIH del tejido neuroretiniano, isquemia microvascular, tumores malignos inusuales, activación inmunitaria crónica o derivada del tratamiento. Los pacientes con VIH con infección más grave o enfermedad avanzada son más propensos a desarrollar trastornos neuroretinianos aunque hay estudios recientes que muestran evidencia de pérdida microvascular y neuroretiniana en individuos en tratamiento y buen control de la infección por VIH.

Los pacientes pueden referir cefalea, pérdida de visión, visión doble, entre otros, o ser asintomáticos. Hasta un 10%-15% de los pacientes con VIH pueden presentar papiledema, alteraciones pupilares, parálisis de los nervios craneales oculomotores (III, IV y VI), trastornos de la motilidad ocular, defectos del campo visual, alteraciones cromáticas y alteraciones de la sensibilidad al contraste. Dentro de las complicaciones de la vía eferente cabe destacar los defectos supranucleares (trastornos de la mirada conjugada, disfunción sacádica y de seguimiento ocular suave).

En la tomografía de coherencia óptica (OCT) se puede observar adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina, así como el adelgazamiento de la células ganglionares y capas nucleares internas. En concordancia, el patrón electrorretinograma (pERG) y electrorretinograma multifocal (mERG) revela anomalías.

Toxicidad de los antiretrovirales y de otros fármacos

Se pueden desarrollar toxicidades oculares en pacientes que reciben medicamentos para el VIH o infecciones oportunistas. Las exploraciones complementarias como la OCT o la autofluorescencia son de gran utilidad para detectar cambios precoces retinianos en estos pacientes.

En el grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa, se ha descrito toxicidad retiniana demostrada con electroretinograma con el fármaco efavirenz, la cual es potencialmente reversible.

La afectación retiniana de ritonavir, inhibidor de la proteasa, ha sido descrita por diferentes autores recientemente debido a que también se ha utilizado en pacientes con COVID-19. En el fondo de ojo se puede observar la presencia de cambios pigmentarios maculares y deterioro de la retina a nivel de sus capas externas. Las lesiones en el fondo de ojo se observan en forma de moteado o atrofia bilateral del epitelio pigmentario de la retina (EPR). También se han descrito cuadros con depósitos pigmentarios y cristalinos sin evidentes teleangiectasias maculares. La OCT puede desvelar las siguientes alteraciones: atrofia completa del EPR y de la retina externa completa o incompleta con pérdida de los fotorreceptores o células visuales, quistes intraretinianos y cavitaciones, membrana epiretiniana y agujeros maculares. En la autofluorescencia se pueden observar parches hipofluorescentes envueltos por un moteado hiperfluorescente que se atribuye a toxicidad activa del fármaco.

También se ha descrito la maculopatía en Ojo de Buey (Louise and Jones) que se asocia a cambios pigmentarios como las espículas óseas descritas en la retinopatía pigmentaria.

Respecto al atazanavir, se han notificado casos de ictericia ocular cuando se combina con otros fármacos como ritonavir o dolutegravir.

Otras afectaciones oculares derivan de los tratamientos utilizados para las posibles infecciones oportunistas. La rifabutin y el cidofovir se asocian a uveítis. El cidofovir y el aciclovir intravenoso pueden causar inclusiones epiteliales corneales y también se ha descrito la neuropatía óptica con etambutol en un 1%.

AFECCIÓN RENAL EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Albert Martínez Vea

El espectro de la afectación renal en pacientes infectados por VIH se ha modificado considerablemente desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR). Así, aunque la incidencia de la nefropatía asociada al VIH (HIVAN) ha disminuido en la era del TAR, la carga de la enfermedad renal crónica (ERC) ha aumentado debido a la mayor supervivencia de los pacientes y el desarrollo de enfermedades no relacionadas con el VIH como la diabetes y la hipertensión. Además, la existencia de otras nefropatías como la glomerulosclerosis segmentaria focal no colapsante, las enfermedades renales por inmunocomplejos asociadas a VIH, la coinfección de la hepatitis C y la toxicidad renal de los tratamientos antiretrovirales, contri-

buye a la pérdida progresiva de la función renal en estos pacientes. De hecho, hasta una cuarta parte de los pacientes VIH presentan ERC.

En este capítulo describiremos el espectro de la afectación renal aguda o crónica asociada a la infección VIH en la era del TAR.

Insuficiencia renal aguda

Con la introducción del TAR, la incidencia de la insuficiencia renal aguda parece estar disminuyendo, aunque sigue comportando una elevada morbilidad y mortalidad en esta población. Los factores que se han relacionado con su aparición son, además de la infección avanzada por el VIH o la coinfección por el virus C de la hepatitis, otros factores de riesgo tradicionales como la edad avanzada y la presencia de diabetes, ERC y la enfermedad hepática.

Las causas más comunes de insuficiencia renal aguda, en la era TAR, son la insuficiencia renal aguda prerrenal relacionada con deshidratación, sepsis o enfermedad hepática, y la necrosis tubular aguda de origen isquémico o nefrotóxico. Las infecciones y la nefrotoxicidad por antibióticos y fármacos antirretrovirales siguen siendo una causa frecuente de insuficiencia renal aguda en estos pacientes.

Enfermedades glomerulares relacionadas con el VIH

Dentro de este grupo se incluyen las enfermedades glomerulares del tipo de las podocitopatías, y las mediadas por inmunocomplejos.

Podocitopatías

Se caracterizan por la presencia de una fusión extensa de los podocitos, e incluyen la nefropatía clásica asociada al VIH (HIVAN) y la glomerulosclerosis segmentaria focal no colapsante.

Nefropatía asociada al VIH (HIVAN)

Esta nefropatía fue la lesión renal más prevalente en los pacientes HIV; sin embargo, en la actualidad el TAR ha incidido en que la prevalencia sea muy baja. Un estudio reciente demuestra que sólo un 14% de las biopsias renales realizadas en la última década en un grupo de 437 pacientes VIH eran debidas a HIVAN. Sin embargo, esta nefropatía no ha sido erradicada y continúa siendo la nefropatía más prevalente en la población de raza negra y que no han recibido tratamiento con TAR. La relación causal entre la HIVAN y el VIH está basada en la demostración de la infección directa de VIH en las células epiteliales renales, la expresión del ARN del VIH en los podocitos y células del epitelio tubular, y la disregulación del sistema inmunológico inducido por el VIH. La predisposición genética de HIVAN entre los pacientes de origen africano es debido a la presencia de variantes genéticas G1 y G2 del gen APOL1 que codifica la apolipoproteína 1.

La HIVAN se caracteriza por una glomerulopatía colapsante asociada a una lesión túbuloin-

tersticial con formación de microquistes tubulares, atrofia tubular e inflamación intersticial. El «colapso» glomerular se manifiesta por la presencia de hipertrofia e hiperplasia de las células del epitelio glomerular con formación de «pseudosemilunas». En la inmunofluorescencia puede observarse depósitos de IgM, C3 y C1q en los segmentos colapsados y en el mesangio. Por último, al microscopio electrónico se observa una fusión difusa de los podocitos y la presencia de inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales.

La presentación clásica de la HIVAN era la de una insuficiencia renal rápidamente progresiva, con proteinuria nefrótica, sedimento urinario normal, ausencia de edemas, hipertensión arterial infrecuente y riñones hiperecogénicos aumentados de tamaño. La progresión rápida a insuficiencia renal crónica terminal o muerte era casi universal. En la era actual del TAR, y debido al mejor control de la infección, esta nefropatía puede presentarse como una insuficiencia renal estable o lentamente progresiva, con hipertensión, proteinuria no necesariamente nefrótica y un tamaño renal preservado. Para el diagnóstico de la HIVAN se requiere biopsia renal ya que la carga viral, los $CD4 < 200$ céls/ μ L o la presencia de proteinuria nefrótica tienen una limitada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta nefropatía.

Las guías actuales consideran que la presencia de HIVAN es una indicación para el inicio del tratamiento antirretroviral, independiente del número de CD4, ya que el tratamiento es capaz de enlentecer la progresión de la insuficiencia renal. Así mismo, las guías recomiendan asociar inhibidores del enzima conversor o de los antagonistas de los receptores de la angiotensina, aunque el nivel de evidencia de su utilidad en esta población es limitado. Finalmente, basado en estudios no controlados y en la evidencia in vitro de que la infección por el VIH induce una reacción inflamatoria local en las células epiteliales tubulares, puede considerarse añadir corticoides en pacientes con una enfermedad renal agresiva o ante la presencia de un marcado componente inflamatorio intersticial.

Glomerulosclerosis segmentaria focal no colapsante

Este tipo de nefropatía es más común en pacientes tratados con TAR, la carga viral es a menudo indetectable, la lesión histológica puede ser indistinguible de la observada en pacientes hipertensos con nefroangiosclerosis y edad avanzada, la afectación túbulo intersticial de la HIVAN está ausente y el grado de fusión de los podocitos es menor. Se ha sugerido que nefropatía podría ser una forma atenuada de HIVAN en pacientes tratados con TAR. Por último, algunos pacientes pueden presentar una glomerulosclerosis global.

No es infrecuente que la nefropatía clásica de la HIVAN o la glomerulosclerosis segmentaria focal no colapsante puedan estar asociadas a otras enfermedades glomerulares o intersticiales.

Enfermedades glomerulares por inmunocomplejos

Hasta en una cuarta parte de las biopsias renales en pacientes VIH, la lesión renal está constituida por este tipo de nefropatía. Los pacientes VIH presentan una disregulación de la función

de las células T y de la respuesta inmunológica que facilitan el depósito de inmunocomplejos a nivel glomerular. Se han identificado antígenos relacionados con el VIH como el p24 y gp120 en estos depósitos.

Las lesiones renales que se han descrito con mayor frecuencia son la glomerulonefritis IgA y la glomerulonefritis membranosa. También se han descrito glomerulonefritis proliferativas asociadas a la coinfección de virus de la hepatitis C, glomerulonefritis relacionadas con infecciones, y glomerulonefritis «*lupus-like*» con depósitos de inmunocomplejos full-house, entre otras.

El tratamiento óptimo de estas glomerulonefritis no está bien definido, pero debe incluir el tratamiento antirretroviral. El tratamiento inmunosupresor en estos casos es controvertido.

Otras enfermedades renales relacionadas con el VIH

El tratamiento prolongado antirretroviral se ha asociado a una mayor expectativa de vida y al desarrollo de síndrome metabólico, *diabetes mellitus* e hipertensión arterial. Todo ello comporta una mayor prevalencia de enfermedades crónicas en esta población como la nefropatía diabética y la nefroangiosclerosis relacionada con la hipertensión. En la serie de pacientes biopsiados en la última década referida anteriormente, un 16% de los pacientes presentaban una nefropatía diabética..

Por último, otra enfermedad vascular que se había relacionado anteriormente con el VIH, la microangiopatía trombótica, ha disminuido de forma considerable en la era del TAR, hasta una incidencia actual del 0,3% de los pacientes.

Enfermedades túbulointersticiales

La afectación túbulointersticial es frecuente en los pacientes infectados por el VIH. Las lesiones renales más habituales son la necrosis tubular aguda asociada a sepsis, depleción de volumen y otras causas de origen isquémico o nefrotóxico como el tratamiento con tenofovir, y la nefritis intersticial aguda. Esta última suele ser debida al uso de fármacos como antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de las proteasas, y a diversas infecciones.

Finalmente, se han descrito otras formas de lesión túbulointersticial relacionadas con una disfunción inmunológica como el síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa y el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune.

Nefrotoxicidad de los antirretrovirales

La nefrotoxicidad de los agentes antirretrovirales es debida a toxicidad tubular directa, obstrucción intratubular por cristales o a una nefritis intersticial.

Nefrotoxicidad por tenofovir

Este fármaco es eliminado por vía renal a través de filtración glomerular y secreción tubular proximal. Se acumula en las células tubulares y provoca daño mitocondrial por inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial. La disfunción tubular está presente en 1-2% de casos y se caracteriza por la aparición de proteinuria, fosfatemia y hipofosfatemia; en casos severos puede acompañarse disminución del filtrado glomerular por fibrosis tubulointersticial, osteomalacia y fracturas patológicas. La aparición de un síndrome de Fanconi completo es más infrecuente. La reversibilidad de la disfunción tubular después de la suspensión del fármaco puede ser incompleta, especialmente en pacientes con menor filtrado glomerular en el momento de suspensión. Para establecer el riesgo de ERC por tenofovir, se dispone de dos escores desarrollados a partir de los estudios D:A:D y de la cohorte de pacientes VIH *Veterans Health Administration*. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor con el uso concomitante de ritonavir e inhibidores de proteasas. La coadministración de ritonavir-lopinavir o de cobicistat aumenta los niveles plasmáticos de tenofovir y potencia su nefrotoxicidad.

Una alternativa al uso de tenofovir es la utilización de su prodroga tenofovir alafenamida. Este fármaco puede reducir el riesgo de nefrotoxicidad debido a los menores niveles plasmáticos y mínima toxicidad mitocondrial *in vitro*, y podría ser una alternativa al tenofovir en pacientes con riesgo elevado de ERC.

Nefrotoxicidad de los inhibidores de la proteasa

Indanavir y atazanavir pueden cristalizar en los túbulos renales y provocar cristaluria, nefrolitiasis, nefritis tubulointersticial y enfermedad renal crónica. El riesgo de nefrolitiasis con atazanavir es mayor en pacientes con mayores niveles plasmáticos del fármaco, orina alcalina y enfermedad renal crónica asociada. En algunos estudios se ha evidenciado que lopinavir/ritonavir puede estar asociado a deterioro agudo de la función renal y ERC.

Fármacos antirretrovirales y niveles séricos de creatinina

Algunos fármacos antirretrovirales o potenciadores como dolutegravir, rilpivirine, ritonavir y cobicistat pueden inhibir la secreción tubular de creatinina por su acción sobre transportadores de cationes orgánicos o sobre la MET1, con aumento de los niveles séricos de creatinina y un descenso de un 10-20% del filtrado glomerular. Estos cambios suelen ocurrir dentro de las cuatro semanas del tratamiento antirretroviral y no progresan posteriormente.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral

Antes del inicio del tratamiento antirretroviral se recomienda evaluar la función renal y el riesgo de ERC. El uso de tenofovir, atazanavir y lopinavir/ritonavir debería evitarse en pacientes con ERC, descenso rápido del filtrado glomerular ($> 3\text{-}5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ anual) y en pacientes con

riesgo elevado de enfermedad renal crónica que incluye un filtrado glomerular inferior a 70 mL/min/1,73 m², proteinuria > 0,5 mg/mg, edad > 60 años y presencia de coinfección del virus de la hepatitis C, inmunodeficiencia, diabetes mellitus, hipertensión no controlada o historia de enfermedad cardiovascular. En estos casos podría utilizarse el tenofovir alafenamida, abacavir o darunavir.

Se ha propuesto que el tratamiento combinado de un inhibidor de la proteasa con lamivudina o raltegravir podría minimizar el potencial nefrotóxico de la combinación de un inhibidor de proteasa y tenofovir.

Enfermedad renal crónica (ERC) y VIH

La infección por VIH y los factores de riesgo tradicionales de ERC influyen en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica. La mayor supervivencia de estos pacientes determina que la hipertensión arterial y la diabetes tengan un papel importante en la ERC terminal en esta población.

La monitorización de la ERC incluye la determinación del filtrado glomerular basado en la fórmula CKD-EPI y de la proteinuria. En pacientes de bajo riesgo se aconseja su determinación antes de iniciar TAR y al mes de tratamiento, y posteriormente de forma anual. En pacientes de riesgo elevado se aconsejan dos controles anuales, y en aquellos que están tratados con tenofovir y ritonavir o cobicistat, controles más frecuentes con determinación de niveles séricos de fósforo, fracción excretable de fósforo, glucosuria y otras proteínas de origen tubular.

Los criterios para remitir a los pacientes VIH al nefrólogo son básicamente la aparición de insuficiencia renal aguda o crónica de origen no filiado, el rápido deterioro de la función renal, la aparición o empeoramiento de la proteinuria, y la enfermedad renal crónica estadio G3b/G4. En los casos en que la causa de la ERC no está definida, o que la progresión de la enfermedad renal es rápida, o se requiera establecer un pronóstico y un posible tratamiento, está indicado realizar biopsia renal.

Tratamiento renal substitutivo y VIH

La supervivencia de los pacientes VIH en diálisis es similar a la de los pacientes no VIH, sin que existan diferencias entre las técnicas de hemodiálisis o diálisis peritoneal. La fístula arterio-venosa es el acceso de elección en los pacientes en hemodiálisis, y aunque hay mayor riesgo de peritonitis en los pacientes en diálisis peritoneal, la viabilidad de esta técnica es comparable a la de los pacientes no VIH.

El trasplante renal es la mejor opción para los pacientes VIH en tratamiento renal substitutivo. Aunque hay una mayor prevalencia de rechazo agudo, la supervivencia de los pacientes y del injerto renal es similar a la de la población general. Los criterios para trasplante renal incluyen carga viral indetectable con CD4 > 200 células/mm³ y ausencia de infecciones oportunistas. El tratamiento del VIH basado en inhibidores de la integrasa es el más aconsejable, y la inducción con globulina antitimocítica y la triple terapia que incluye tacrolimus se asocia a un menor rechazo agudo en estos pacientes.

TROMBOCITOPENIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIH

Tomás Navarro

La trombocitopenia es relativamente frecuente en el curso de la infección por el VIH. Su prevalencia es del 4,5%-26,2 % y su frecuencia está estrechamente ligada al recuento de linfocitos CD4 y a la carga viral del VIH. Así, se observa sólo en el 3% de pacientes con linfocitos CD4 superiores a 700 céls/ μ L, frecuencia que asciende al 11% si el recuento es inferior a 200/ μ L. Los factores relacionados con la intensidad de la trombocitopenia (inferior a 50×10^9 /L) son: diagnóstico clínico de sida, linfocitos CD4 inferiores a 200 céls/ μ L, edad superior a 45 años, abuso de drogas intravenosas, anemia y diagnóstico de linfoma.

La trombocitopenia que se desarrolla en las fases iniciales de la infección por el VIH se debe fundamentalmente a destrucción plaquetaria aumentada por un mecanismo inmunológico, mientras que en fases más avanzadas de la infección por el VIH el mecanismo fundamental es la producción plaquetaria disminuida.

Destrucción plaquetaria aumentada

El mecanismo más frecuente de trombocitopenia en estos enfermos es el periférico, mediado por anticuerpos adheridos a la superficie plaquetaria, con destrucción de las plaquetas por parte del bazo. Es un mecanismo idéntico al de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). En estos pacientes, los anticuerpos son de varios tipos: absorción de inmunocomplejos frente al VIH en los receptores Fc de la superficie plaquetaria, anticuerpos contra las glucoproteínas IIb/IIIa de la superficie plaquetaria y/o anticuerpos anti-VIH (en concreto frente a las proteínas nef, gag, env y pol) que reaccionan de forma cruzada con las glucoproteínas de la membrana plaquetaria.

También cabe comentar la posibilidad de la microangiopatía trombótica (combina trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y, en ocasiones, fallo renal), que se asocia a estados avanzados de la infección por el VIH y es de observación excepcional.

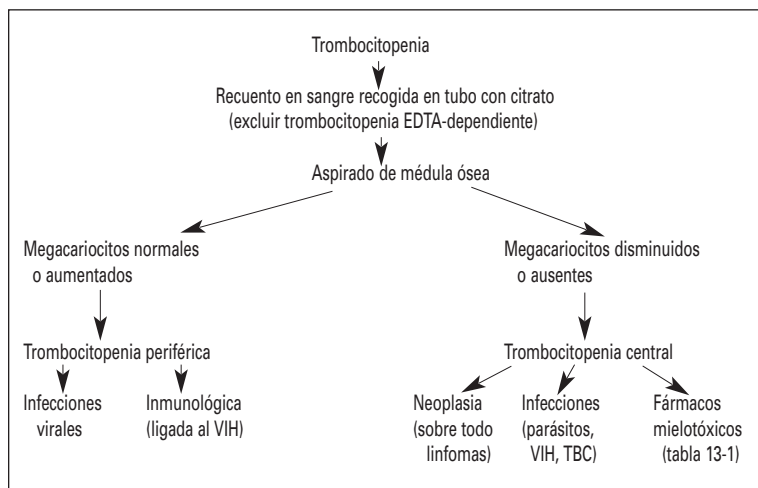
Producción plaquetaria disminuida

Su causa es la infección de los megacariocitos por el VIH. Existen diversas evidencias. En primer lugar, los megacariocitos poseen el receptor CD4 y el correceptor CXCR4, que permiten la entrada del VIH. Asimismo, se ha demostrado que el VIH penetra en los megacariocitos por internalización. Por otra parte, se ha demostrado expresión del ARN viral en los megacariocitos de pacientes con trombocitopenia e infección por el VIH. Además, en la infección por el VIH los megacariocitos presentan diversas lesiones como vacuolización y formación de «blebs». Por último, la documentación del incremento de la producción de plaquetas tras el tratamiento anti-retroviral constituye la mejor evidencia de este hecho.

Otras causas frecuentes de producción plaquetaria disminuida son la toxicidad por fármacos (antiinfecciosos y antineoplásicos) (tabla 13-1) y los procesos infecciosos o infiltrativos que afectan a la médula ósea.

Tabla 13-1. Fármacos que causan trombocitopenia por mielodepresión en los pacientes con infección por VIH

Antirretrovirales	Zidovudina Lamivudina (3TC) Didanosina (ddI) Zalcitabina (ddC) Estavudina (d4T)
Antivirales	Ganciclovir Foscarnet Cidofovir
Antifúngicos	Fluorocitosina Anfotericina
Agentes frente a <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Sulfonamidas Trimetoprima Pirimetamina Pentamidina
Antineoplásicos	Ciclofosfamida Doxorrubicina (incluida la liposómica) Daunorrubicina (incluida la liposómica) Metotrexato Vinblastina Paclitaxel
Modificadores de la respuesta biológica	Interferón alfa


Fig. 13-3. Algoritmo diagnóstico de la trombopenia en el paciente infectado por el VIH

Clínica

La trombocitopenia que ocurre en las fases iniciales de la infección por el VIH es clínicamente indistinguible de la PTI que se observa en pacientes no inmunodeprimidos. Las hemorragias son poco frecuentes en estos pacientes ya que raramente el recuento plaquetario se halla por debajo de $50 \times 10^9/L$. Únicamente pueden ser clínicamente relevantes, e incluso mortales, en pacientes con hemofilia. En fases más avanzadas de la infección por el VIH, la trombocitopenia puede ser más intensa y se asocia con frecuencia a otras citopenias. En usuarios de drogas por vía parenteral, la coinfección con virus de la hepatitis C (VHC) puede incrementar la frecuencia e intensidad de la trombocitopenia.

Diagnóstico

Véase figura 13-3, el algoritmo diagnóstico de la trombocitopenia en la infección por VIH.

Tratamiento

En las formas leves de trombocitopenia (recuentos plaquetarios $> 50 \times 10^9/l$) no suele ser necesario administrar tratamiento. Incluso puede obviarse si el paciente no presenta hemorragias ni factores de riesgo hemorrágico y la cifra de plaquetas es $> 20 \times 10^9/L$ y la causa es periférica.

Opciones de tratamiento

Tratamientos tipo PTI. La trombocitopenia que ocurre en las fases iniciales de la infección por el VIH suele responder bien a los tratamientos empleados para la PTI en pacientes no inmunodeprimidos (glucocorticoides, inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas (IGIV) y anti-D, esplenectomía en casos resistentes). Sin embargo, su empleo como tratamiento de primera línea en pacientes con inmunodepresión debida a la infección por el VIH ha suscitado un cierto temor, por lo que la mayoría de grupos emplean los antirretrovirales como tratamiento de primera elección.

Antirretrovirales (TAR). Zidovudina fue el tratamiento de elección hasta la generalización del TAR. Aunque la eficacia de forma individual, de otros antirretrovirales (tanto inhibidores de la proteasa como de la transcriptasa inversa y otros de nuevas generaciones) es menos conocida, su administración combinada (TAR) ha resultado eficaz y actualmente se considera el tratamiento de elección. Los recuentos de plaquetas son significativamente más elevados y duraderos en los pacientes que presentan respuesta virológica e inmunológica al TAR.

Interferón α . En pacientes con coinfección por el VHC y/o con hepatopatía crónica la respuesta

al TAR puede ser deficiente. Se han documentado respuestas rápidas y duraderas con tratamiento con interferón alfa, lo que hace pensar que en estos casos la trombocitopenia está más relacionada con la infección por el VHC que con la debida al propio VIH.

Estrategia de tratamiento de la trombocitopenia asociada a la infección por el VIH

Raramente es necesario tratar a los pacientes con trombocitopenia periférica y cifra de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$ o incluso $20 \times 10^9/L$, en ausencia de manifestaciones hemorrágicas. Cuando se requiere tratamiento, el TAR constituye la mejor opción inicial. Cuando fracasa este tratamiento, puede emplearse el tratamiento clásico de la PTI en individuos no inmunodeprimidos: glucocorticoides, inmunoglobulina anti-Rh en los individuos Rh-negativos no esplenectomizados. Cuando se requiera un aumento inmediato de la cifra de plaquetas pueden emplearse IGIV. Por último, cuando fracasa todo lo anterior debe practicarse la esplenectomía.

A diferencia de lo que ocurre en individuos no inmunodeprimidos con PTI, apenas existe experiencia del empleo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) ni de los agentes con actividad trombopoyética (romiplostin y eltrombopag) en la trombocitopenia periférica asociada a la infección por el VIH.

ALTERACIONES ENDOCRINAS Y DEL METABOLISMO

Isabel Salinas

Desde el inicio se observó que los pacientes con VIH podían presentar alteraciones endocrinas y del metabolismo en los distintos estadios de la enfermedad, bien por alteraciones funcionales o por destrucción glandular. Estos trastornos endocrinos son debidos

A la propia infección por el VIH, a la coexistencia de otras infecciones, de neoplasias, al hecho de padecer una enfermedad sistémica grave y crónica, a algunos tóxicos que consumen los pacientes y a los fármacos que reciben para el tratamiento de su enfermedad. Con la implementación del TAR, se ha asistido a una disminución de la incidencia de la infiltración glandular por infecciones oportunistas y neoplasias y ha aumentado la prevalencia de complicaciones metabólicas relacionadas con estos tratamientos, como la resistencia a la insulina, la dislipemia y las alteraciones en la distribución de la grasa corporal.

Algunos de los trastornos hormonales pueden representar un mecanismo normal de adaptación al estrés. Así, las enfermedades graves cursan, con mucha frecuencia, con concentraciones elevadas de cortisol y disminuidas de esteroides gonadales, mientras que la hipertrigliceridemia y cierto aumento del gasto energético basal son reflejo de la respuesta catabólica a la infección.

Las citocinas, especialmente el factor de necrosis tumoral(TNF), la interleucina-1 (IL1) y el interferón α (IF α), probablemente por un efecto paracrino, pueden mediar algunas de las alteraciones metabólicas en el paciente infectado por el VIH. Así, es evidente su acción sobre los eje gonadal, suprarrenal y tiroideo *in vitro*. Estas citocinas afectan la composición corporal y el

gasto energético, tanto de forma indirecta como directa, aumentando la movilización de los ácidos grasos libres y la síntesis de triglicéridos e inhibiendo la secreción insulínica y el aclaramiento de triglicéridos.

El diagnóstico y tratamiento de una endocrinopatía específica en un paciente con infección por VIH no difieren de los de un enfermo inmunocompetente.

Función hipotálamo-hipofisaria

Afección poco frecuente desde el punto de vista clínico e histológico. Se pueden alterar todos los ejes, aunque las alteraciones de la neurohipofisis son las más frecuentes.

Alteraciones descritas

1. Panhipopituitarismo
2. Disminución de hormona corticotropa, aun en presencia de insuficiencia suprarrenal primaria.
3. Disminución de hormona foliculostimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) con respuesta normal la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Las gonadotrofinas pueden aumentar si fallan las gónadas
4. Aumento de prolactina
5. Aumento o disminución de tirotropina (TSH) con respuesta normal o exagerada a la hormona estimulante de la tirotropina (TRH)
6. Aumento de la hormona del crecimiento (GH), del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y de su proteína transportadora (IGFBP-3), según el estado nutricional. La desnutrición es un estado de resistencia a la GH, que aumenta, aunque la IGF-1 disminuye
7. Aumento de hormona antidiurética (ADH) (síndrome de secreción inadecuada de ADH o SIADH). La hiponatremia, que es relativamente frecuente en los pacientes con sida, se considera de etiología multifactorial (en el 30% de los casos se asocia a SIADH y un signo de mal pronóstico)
8. Diabetes insípida central
9. Diabetes insípida nefrogénica

Etiopatogenia

1. VIH
2. Infecciones locales y del SNC (CMV, Toxoplasma, micobacterias, otras)
3. Neoplasias del SNC (linfomas, otras)
4. Estrés
5. Heroína, morfina, metadona, glucocorticoides, interferón, psicofármacos, IPs, pentamidina, vidarabina, cotrimoxazol, anfotericina B, ciclofosfamida, carbonato de litio, foscarnet.
6. Otros: procesos pulmonares, desnutrición, alteraciones de la composición corporal (lipodistrofia), enfermedad grave (síndrome del enfermo eutiroideo o SEE)

Función tiroidea

Son frecuentes las alteraciones subclínicas, pero raras las disfunciones con trascendencia clínica. Pueden ser alteraciones secundarias a la afectación hipofisaria, con TSH disminuida.

Alteraciones descritas

1. Disminución de triyodotironina (T3) total
2. Aumento o disminución de T3 inversa
3. Aumento o disminución de tiroxina (T4) total y libre
4. Aumento o disminución de TSH
5. Aumento de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG)
6. Bocio difuso y nodular
7. Hipotiroidismo subclínico y clínico
8. Hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow

Etiología

1. Infecciones locales (CMV, *Pneumocystis jiroveci*, otras)
2. Infiltración por sarcoma de Kaposi
3. Citocinas
4. Heroína, rifampicina, sulfamidas, ketoconazol, carbonato de litio, ritonavir. En pacientes con función tiroidea normal, la rifampicina puede producir disminución de T4 y T3 inversa con T3 normal o elevada y TSH normal; en pacientes en tratamiento sustitutivo con levotiroxina, puede provocar aumento de las necesidades y en pacientes con hipotiroidismo subclínico primario o secundario, puede desencadenar hipotiroidismo clínico. El interferón- α y la interleucina-2 pueden provocar el desarrollo de enfermedades tiroideas autoinmunitarias que cursen con hipofunción o hiperfunción
5. TAR
6. Otros: a) Malnutrición. b) Enfermedad grave (SEE). En ocasiones se observan alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas, TSH y TBG circulantes, que pueden ser similares a las que acompañan a enfermedades generales graves no tiroideas y que no son reflejo de lesión glandular y no deben tratarse. Sin embargo, en los pacientes con VIH es más frecuente que el SEE sea menos evidente, indicando un peor pronóstico.

Paratiroides y alteraciones de la calcemia

Se afecta raramente. Es más frecuente la hipocalcemia.

Alteraciones descritas

1. Aumento de la calcemia con aumento o disminución de paratirina (PTH) y aumento o dismi-

nución de vitamina D

2. Disminución de la calcemia

Etiopatogenia

1. VIH
2. Infecciones (CMV, otras)
3. Neoplasias (leucemias, linfomas, otras)
4. Infiltración glandular por procesos granulomatosos
5. Aminoglucósidos, anfotericina B, pentamidina, foscarnet, ketoconazol
6. Otros: insuficiencia renal, malabsorción, malnutrición, déficit de vitamina D

Función suprarrenal

Junto con la afección gonadal testicular, las alteraciones de las glándulas suprarrenales son las más frecuentes, especialmente las formas subclínicas. El aumento de la cortisolemia basal, que se observa con mucha frecuencia en estos pacientes y en cualquier momento de la enfermedad, no suele producir clínica. Esta hipercortisolemia se ha relacionado con el estrés, citocinas, resistencia a los glucocorticoides por alteraciones del receptor, anticuerpos anti-glucocorticoides y alteraciones en las proteínas de unión. Cabe destacar el riesgo de hipercortisolismo clínico por interacción medicamentosa, cuando se administran fármacos que inactivan el CYP3A4 (ritonavir, especialmente) junto con glucocorticoides exógenos que se metabolizan por la misma vía. También que en algunos pacientes puede aparecer insuficiencia suprarrenal, a un cortisol normal o alto por resistencia a su acción. La insuficiencia suprarrenal clínica es rara, ya que se presenta cuando la destrucción glandular es superior al 80-90%. Algunos autores señalan la posibilidad de mejorar el pronóstico de la enfermedad mediante la administración de glucocorticoides, en especial cuando concurren dos o más causas de insuficiencia suprarrenal en un mismo individuo. En cualquier caso, si se confirma la presencia de insuficiencia suprarrenal mediante una prueba funcional (ACTH, hipoglucemia insulínica, metirapona) debe iniciarse la administración de tratamiento sustitutivo.

Alteraciones descritas

1. Aumento del cortisol basal
2. Falta de respuesta de cortisol a la ACTH
3. Disminución de ACTH, en presencia de insuficiencia suprarrenal primaria
4. Disminución de deshidroepiandrosterona (DHEA) y del sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S)
5. Aumento o disminución de renina plasmática
6. Hipoaldosteronismo hiporreninémico

Etiología

1. VIH. Progresión de la enfermedad
2. Infecciones (CMV, toxoplasma, micobacterias, otras)
3. Infiltración por sarcoma de Kaposi
4. Estrés
5. Citocinas
6. Heroína, psicofármacos, glucocorticoides, suramina, ketoconazol, cotrimoxazol, rifampicina, sulfamidas, acetato de megestrol, ritonavir asociado a fluticasona inhalada

Gónadas

Junto con las glándulas suprarrenales, las gónadas son los órganos endocrinos que se hallan afectados con mayor frecuencia, según estudios necrópsicos. El hipogonadismo funcional afecta el 16% de los pacientes varones infectados y mejora con la administración de testosterona. Las lesiones ováricas se han estudiado poco, si bien con mucha frecuencia se observan alteraciones menstruales, disminución de los niveles de andrógenos y menopausia precoz

Alteraciones descritas

1. Disminución de testosterona total y libre. Para algunos autores, es la alteración endocrina más precoz de los pacientes con infección por el VIH y se asocia a un aumento de la mortalidad
2. Disminución de estradiol y andrógenos
3. Aumento o disminución de FSH y LH
4. Oligospermia y azoospermia
5. Alteraciones menstruales y menopausia precoz

Etiología

1. VIH
2. Infecciones locales (CMV, Toxoplasma, micobacterias, otras)
3. Neoplasias (linfomas, otras)
4. Estrés
5. Citocinas
6. Heroína, morfina, metadona, psicofármacos, glucocorticoides, ciclofosfamida, ketoconazol, metronidazol, ganciclovir, acetato de megestrol
7. Otros: malnutrición, alteraciones en las proteínas transportadoras, enfermedad grave

Páncreas endocrino

Afección relativamente frecuente en estudios necrópsicos, pero en la mayoría de los casos

clínicamente asintomática. Los individuos VIH no tratados con TAR no suelen presentar alteraciones del metabolismo glucídico, sin embargo este tratamiento altera la glucemia hasta el 35% de los casos según las series. En pacientes diabéticos hay que recordar que la hemoglobina glicosilada infraestima la glucemia entre el 0,2-0,5% por múltiples factores (anemia, uso de análogos de nucleosidos de timidina, entre otros).

Alteraciones descritas

Aumento o disminución de la glucemia

Etiología

1. VIH
2. Infecciones locales (CMV, Toxoplasma, micobacterias, otras)
3. Sepsis
4. Neoplasias
5. Sulfamidas, pentamidina (puede causar hiperglucemia e hipoglucemia), interferón- α , cotrimoxazol, furazolidona, acetato de megestrol, indinavir, nelfinavir, lopinavir, saquinavir
6. Otros: insuficiencia renal, malnutrición/inanición

Metabolismo, dislipemia y composición corporal (ver Capítulo 28)

Antes de la terapia con antirretrovirales, los enfermos con sida avanzado presentaban desnutrición grave con disminución muy importante de la masa magra y del peso corporal (wasting syndrome) así como de las concentraciones de colesterol. Con la introducción del TAR, los pacientes infectados por el VIH presentaron una serie de cambios en su composición corporal, principalmente en forma de redistribución del tejido graso con acumulación de grasa visceral o central y pérdida de grasa periférica (aumento en tórax, abdomen y cuello y disminución en extremidades y cara). El «síndrome de lipodistrofia asociada a infección por VIH» hace referencia a estos cambios que pueden aparecer de forma aislada o conjunta. La lipodistrofia abdominal se ha asociado a resistencia a la GH por alteración de la secreción de GHRH y de la ghrelina. La FDA aprobó la Tesamorelina (análogo sintético de GHRH), para aumentar la producción de GH en pacientes con lipodistrofia y acúmulo visceral de grasa, aunque sus efectos a largo plazo no están establecidos.

Los cambios de la composición corporal pueden asociarse a alteraciones del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, que pueden ocurrir también de forma aislada. La dislipemia es la alteración metabólica más frecuente, con hipertrigliceridemia, disminución del colesterol-HDL y aumento del colesterol-LDL y VLDL. El TAR se asocia a dislipemia porque altera la diferenciación de los adipocitos, disminuye el aclaramiento de las lipoproteínas de muy baja densidad y aumenta la lipogénesis hepática. La dislipemia relacionada con el TAR es más leve si el paciente presenta coinfección por el virus de la hepatitis C. Todo ello comporta que el riesgo cardiovascular de los pacientes con HIV sea muy elevado y que deban tratarse todos los factores implicados.

La esperanza de vida de la población infectada por VIH ha aumentado considerablemente con

la utilización del TAR. De forma paralela, ha aumentado la prevalencia de osteopenia y de osteoporosis en estos enfermos. Ciertos factores, comunes en los pacientes infectados por elVIH, aumentan el riesgo de estas complicaciones metabólicas, por ejemplo, el sedentarismo, la ingesta insuficiente de calcio y vitamina D, el hábito tabáquico, la ingesta enólica, la depresión, la toma de opiáceos y las concentraciones bajas de testosterona, entre otros. También algunos fármacos antirretrovirales se han asociado a una disminución de la densidad mineral ósea

Alteraciones descritas

1. Redistribución del tejido adiposo con aumento de la grasa visceral (abdomen, «giba de búfalo») y atrofia de la subcutánea (caras y extremidades). Lipodistrofia
2. Resistencia a la acción de la insulina. Tolerancia alterada a los hidratos de carbono
3. *Diabetes mellitus*. Su incidencia en hombres infectados por el VIH y en tratamiento con TAR es 4 veces superior a la de los hombres seronegativos
4. Dislipemia. Hipertrigliceridemia aislada o asociada a otros componentes del síndrome metabólico. Hipercolesterolemia, aumento del colesterol-LDL, aumento de la apolipoproteína B, disminución del colesterol-HDL
5. Disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis).

Etiología

1. VIH. Progresión de la enfermedad.
2. Citocinas.
3. TAR. Inhibidores de las proteasas y análogos de nucleósidos.
4. Otros: heroína, malnutrición, acidosis láctica, glucocorticoides, ketoconazol, pentamidina, enfermedad grave, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL SIDA

Domingo Escudero, Elsa Puiggrós

Complicaciones neurológicas

1. Complicaciones más frecuentes:
Alteración cognitiva (asintomática, deterioro cognitivo leve, demencia)
Mielopatía (vacuolar, mielitis, HTLV-I)
Neuropatía sensitiva
2. Primoinfección VIH (encefalopatía, meningitis, mielitis, polineuropatía)
3. Infecciones oportunistas (TBC, Herpes, Toxoplasma, Criptococo, LMP, CMV)
4. Linfoma cerebral primario (masa, meningitis)
5. Accidente cerebrovascular (vasculopatía arterítica infecciosa – VVZ, TBC, criptococo, ate-rmatosis avanzada, vasculitis, hipercoagulabilidad, infartos sépticos, ETNB)

6. Sistema nervioso periférico

AIDP, CIDP

Polineuropatía axonal sensitiva distal

Polineuropatías agudas o crónicas (por VIH, tóxicas: vincristina, isoniazida, análogos de nucleósidos)

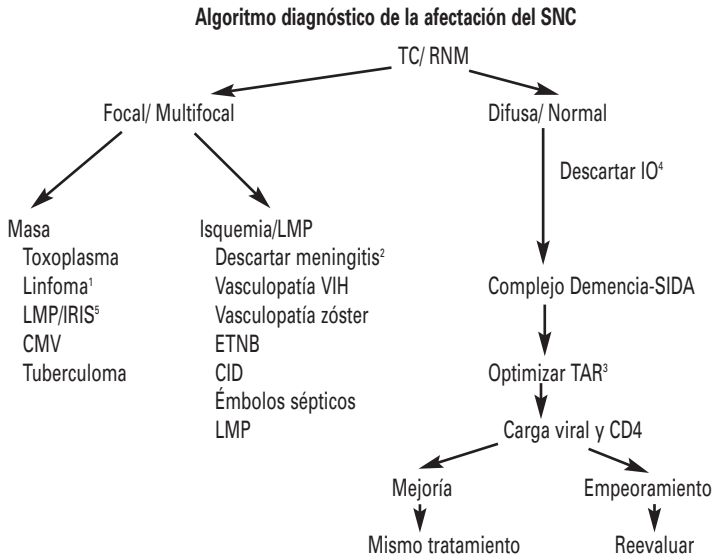
Polineuropatía

Síndrome de cola de caballo (CMV)

ELA-like

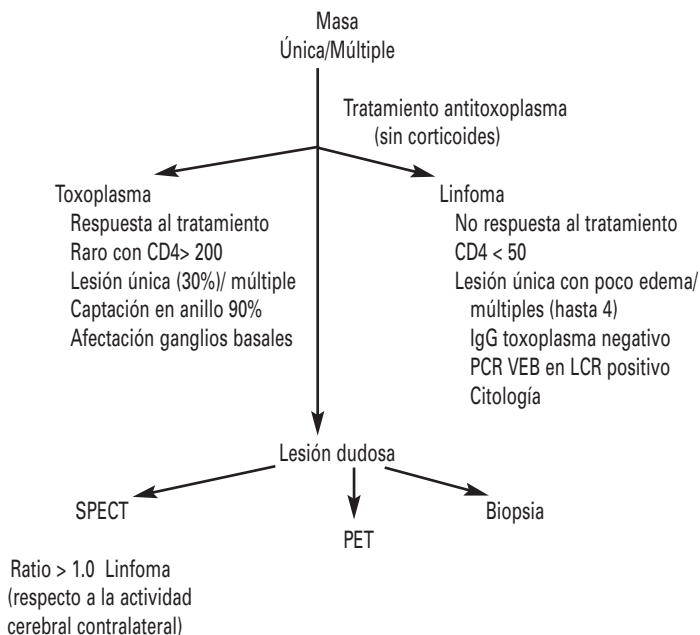
Tóxico-metabólica

Miopatía (propia del VIH, tóxica por AZT)



Comentarios: ¹Ver Algoritmo diagnóstico de lesión con efecto de masa. ²ver tabla LCR. ³Según la penetración de la barrera hematoencefálica y resistencias. ⁴Complejo demencia-SIDA (CDS): deterioro cognitivo de instauración subaguda acompañado de alteración conductual o trastornos motores. ⁵Punto de corte de CD4 para afectación neurológica: < 250/ml: LMP, virus herpes; < 100/ml: toxoplasmosis cerebral, encefalopatía por VIH, criptococosis; < 50/ml: retinitis por CMV, micobacterias atípicas, linfoma. ⁶Las lesiones del IRIS-LMP pueden ser pseudotumorales. Respuesta a corticoides. La reacción inflamatoria puede ser mortal.

Algoritmo diagnóstico de lesión con efecto de masa



Interpretación de la leucocitosis en LCR en la infección por VIH-1

1. Pleocitosis mononuclear leve muy frecuente en pacientes VIH-1 positivos asintomáticos con $CD4 > 50$
2. Pleocitosis «sospechosa», a investigar en:
 - a) Más de 20 leucocitos
 - b) Más de 5 leucocitos (con $CD4 < 50$)
 - c) Más de 5 leucocitos en pacientes con tratamiento antirretroviral

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL EN EL SIDA

Asunción Moreno, Joan Romeu y Bonaventura Clotet

Clínica	Procedimiento diagnóstico	Etiología	Tratamiento ¹
Disfagia	Fibrogastroscoopia ²	Esofagitis por <i>Candida</i>	Fluconazol Anfotericina B Voriconazol Caspofungina
		Esofagitis herpética	Aciclovir Foscarnet
		Esofagitis por CMV	Valganciclovir Foscarnet
		Esofagitis por <i>T. pallidum</i> (sífilis primaria) con úlceras orales y/o esofágicas	Penicilina o doxiciclina
		Sarcoma de Kaposi	Quimioterapia
		Linfoma	Quimioterapia
		Carcinoma epidermoide	Tratamiento según extensión
		Úlceras esofágicas idiopáticas	Corticoides ³ Talidomida
		Estenosis idiopática	Dilataciones endoscópicas
		1. <i>Salmonella sp</i>	1. Ciprofloxacino, ceftriaxona, ampicilina, cotrimoxazol
Diarrea ⁴	Coprocultivo e investigación de parásitos en heces. Obtener un mínimo de 3 muestras en días sucesivos Antigenemia o PCR para CMV Hemocultivos para micobacterias PCR para <i>C. trachomatis</i> /LGV en proctitis Colonoscopia en caso de sospecha de colitis por CMV, herpes, MAI Gastroscopia con biopsia duodenal si se sospecha afección de intestino delgado ⁷ PCR para <i>Trophery mawhipplei</i> Investigación de la toxina de <i>C. difficile</i> en caso de sospecha de	2. <i>Shigella sp</i>	2. Ciprofloxacino
		3. <i>Campylobacter sp</i>	3. Eritromicina
		4. <i>Giardia lamblia</i>	4. Metronidazol
		5. <i>E. histolytica</i>	5. Metronidazol + yodoquinol
		6. <i>M. avium-complex</i>	6. Rifabutina, claritromicina, etambutol
		7. <i>Isospora belli</i>	7. Cotrimoxazol
		8. <i>C. Trachomatis</i>	8. Doxiciclina
		9. <i>Cryptosporidium</i>	9. Sin tratamiento eficaz ⁵
		10. CMV	10. Ganciclovir o foscarnet
		11. Herpes simple	11. Aciclovir
		12. Adenovirus	12. Sin tratamiento eficaz
		13. <i>C. difficile</i>	13. Vancomicina o metronidazol
		14. <i>Microsporidium</i> ⁶	14. Albendazol o fumagilina
		15. <i>Cyclospora cayetensis</i>	15. Cotrimoxazol
		16. VIH	16. Tratamiento antirretroviral
		17. Virus entéricos ⁸	17. Sin tratamiento específico
		18. <i>Tropheryma wipplei</i>	18. Ceftriaxona seguida de cotrimoxazol

Clinica	Procedimiento diagnóstico	Etiología	Tratamiento ⁱ
	colitis pseudomembranosa	19. Angiomatosis bacilar 20. Leishmaniasis 21. Fármacos: ritonavir, lopinavir	19. Eritrocimicina o doxiclina 20. Antimoniales o anfotericina B 21. Tratamiento sintomático o retirada del fármaco según gravedad
Pancreatitis ^a	Amilasemia y amilasuria Lipasemia y tripsinemia Ecografía abdominal TC abdominal Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Alcohol Fármacos didanosina estavudina zalcitabina cotrimoxazol sulfadiacina pentamidina antimoniales anfotericina B Hipertrigliceridemia por IP Citomegalovirus Criptococos Infecciones por micobacterias Toxoplasmosis Candidiasis Linfoma Sarcoma de Kaposi	Abstinencia enólica Suspensión del fármaco implicado Suspensión del fármaco Gemfibrozilo Tratamiento según etiología
Ictericia y/o hepatitis	Análisis de la función hepática Marcadores serológicos de hepatitis víricas (A, B, C, D, E), CMV, EBV Toxoplasma Ecografía/TC abdominal Punción biopsia hepática Colangiopancreatografía retrógrada	Hepatitis B ¹⁰ Hepatitis B+D Hepatitis C Hepatitis tóxica ¹¹ Hepatitis por herpes Granulomas Infecciosos Neoplásicos Fármacos Colangiopatía CMV <i>Cryptosporidium</i> <i>Microsporidium</i> <i>Isospora belli</i> MAI <i>Candida</i> Sarcoma de Kaposi Linfoma Idiopática	Peg IFN Lamivudina Emtricitabina Tenofovir Telbivudina Antivirales de acción directa (ADD) Retirada del fármaco Aciclovir Tratamiento según etiología Tratamiento según etiología

Notas: ¹Los tratamientos se mencionan únicamente como recordatorio. Se debe recurrir al apartado de terapéutica para otras alternativas de tratamiento, dosis y efectos secundarios. ²Dado que la mayor parte de los pacientes con disfagia presentarán candidiasis esofágica, principalmente si se asocia a muguet orofaríngeo, está indicado iniciar tratamiento empírico con fluconazol y, si la clínica no mejora a los 7-10 días, practicar una fibrogastroscopia. Es importante recordar que la candidiasis esofágica puede presentarse sin muguet asociado. ³Una vez descartada de forma razonable una infección vírica (ausencia de inclusiones citomegálica o negatividad de las técnicas de inmunohistoquímica para CMV) se puede ensayar el tratamiento con corticoides o talidomida. ⁴Los enfermos con sida pueden presentar diarrea en un 50-90 % a lo largo de su enfermedad. En el 50-80 % de los casos se puede llegar a identificar un agente etiológico. No es infrecuente hallar dos o más agentes etiológicos responsables de un mismo cuadro diarreico. El parásito oportunista más frecuente en la diarrea crónica es *Cryptosporidium*, aunque ha ido reduciendo su incidencia en los últimos años. Se identifica en un 2-5 % de los pacientes con sida. En los casos en que no se identifica ningún agente etiológico puede ensayarse tratamiento empírico con metronidazol y, en caso de persistencia de la diarrea, cambiar a antidiarreicos convencionales como difenoxilato o loperamida. Algunos autores aconsejan efectuar el estudio etiológico de la diarrea solamente cuando no responde a los antidiarreicos convencionales. Por el contrario, otros autores identifican la pérdida ponderal y la diarrea de larga duración como dos factores que aumentan las probabilidades de formular un diagnóstico etiológico. ⁵El tratamiento antirretroviral mejora la diarrea crónica por *Cryptosporidium*. ⁶La afección intestinal por *Microsporidium* se asocia a valores de CD4 inferiores a 100/mm³ y a un aumento de fosfatasa alcalina. ⁷Se aconseja reservar la biopsia duodenal a aquellos casos en los que los estudios microbiológicos sean negativos y no exista respuesta al tratamiento administrado. ⁸Determinados virus entéricos (astrovirus, picobirnavirus) pueden desempeñar un papel como agentes etiológicos de diarrea aún por establecer. En estos casos se aconseja realizar PCR para *Tropheryma whipplei* para descartar enfermedad de Whipple. ⁹La conducta habitual en el tratamiento de una pancreatitis será considerar en primer lugar la posible etiología tóxica por alcohol y en segundo lugar plantear la etiología farmacológica. Menos de un 5% son portadores crónicos del VHB. ¹⁰Entre los fármacos potencialmente hepatotóxicos utilizados en los pacientes con sida destacan los siguientes: ketoconazol, fluconazol, rifampicina, rifabutina, isoniacida, pirazinamida, etionamida, sulfadiacina, nevirapina, ritonavir, fenitoína, cloxacilina, paracetamol, cotrimoxazol, pentamida, dapsona e interferon α .

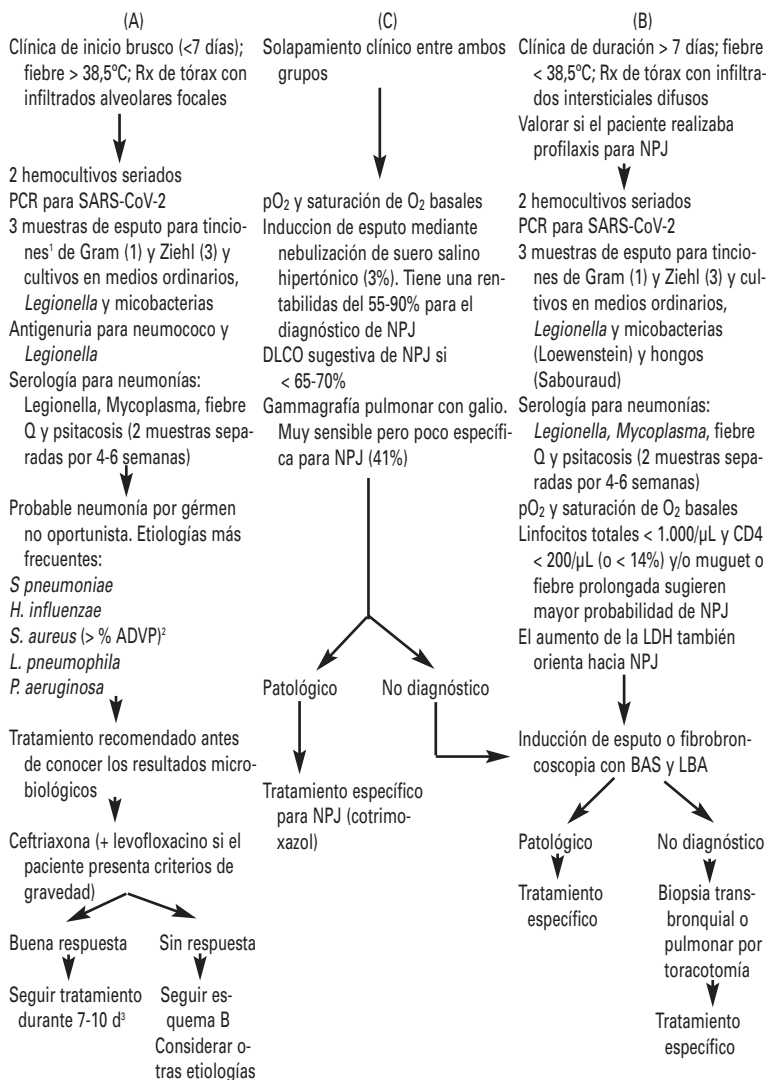
ALGORITMO DE LA AFECCIÓN PULMONAR TOS Y/O DÍSNEA Y/O ALTERACIONES EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Asunción Moreno, Bonaventura Clotet, Guillem Sirera, Joan Romeu

Los pacientes que no presenten alteraciones radiológicas, mantengan un buen estado general y tengan recuentos de CD4 superiores a 350/mm³ pueden ser tratados ambulatoriamente, en espera del resultado de los cultivos cursados, con un macrólido (azitromicina), una cefalosporina de segunda generación o bien amoxicilina-clavulánico, considerando que se hallan afectados por una bronquitis aguda. Deberían reevaluarse en el transcurso de una semana para conocer si la evolución ha sido favorable.

A los pacientes con afectación radiológica desde el inicio de la pandemia, se les debe realizar una prueba de diagnóstico basada en técnicas moleculares para diagnosticar SARS-CoV-2. Los pacientes con neumonía por *P. jiroveci* presentan, en el 90 % de casos, menos de 1.000 linfocitos totales/mm³ de y menos de 250 CD4/mm³.

Los gérmenes oportunistas más frecuentes a nivel pulmonar son: *P. jiroveci* (solo o asociado a tuberculosis u otras micobacterias), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, citomegalovirus, *Legionella*, estafilococos y bacilos gramnegativos (*Pseudomonas*). Para algunos agentes etiológicos existen pruebas de diagnóstico basadas en técnicas moleculares (PCR) como en el caso del SARS-CoV-2. Entre otros agentes que pueden provocar afección pulmonar con menor frecuencia



Notas: ¹Si existe sospecha clínica de neumonía por *Legionella*, puede practicarse inmunofluorescencia directa de esputo o determinación del antígeno de *Legionella* en orina como método de diagnóstico rápido. ²En los UDVP, si existen infiltrados pulmonares múltiples y se trata de pacientes con drogadicción activa se debe pensar en la posibilidad de endocarditis de cavidades derechas, debida en la mayoría de los casos a *S. aureus*. ³Salvo si la etiología es por NPJ o por *L. pneumophila* (3 semanas) o bien por *S. aureus* (14 días si no presenta endocarditis infecciosa, que en ese caso podría prolongarse).

cabe citar: *Rhodococcus equi*, *Nocardia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Toxoplasma* y *Leishmania*. La frecuencia de las diferentes infecciones oportunistas ha variado como consecuencia de la administración de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia. Se ha observado una disminución de la frecuencia de infecciones por *P. jiroveci* y un aumento de las infecciones bacterianas.

En caso de hallar lesiones pulmonares cavitadas, el diagnóstico diferencial puede reducirse y comportar un tratamiento empírico adecuado de forma más precoz. Deben considerarse la tuberculosis, *M. kansasii*, infecciones por *Pseudomonas*, *Nocardia* y *Rhodococcus*.

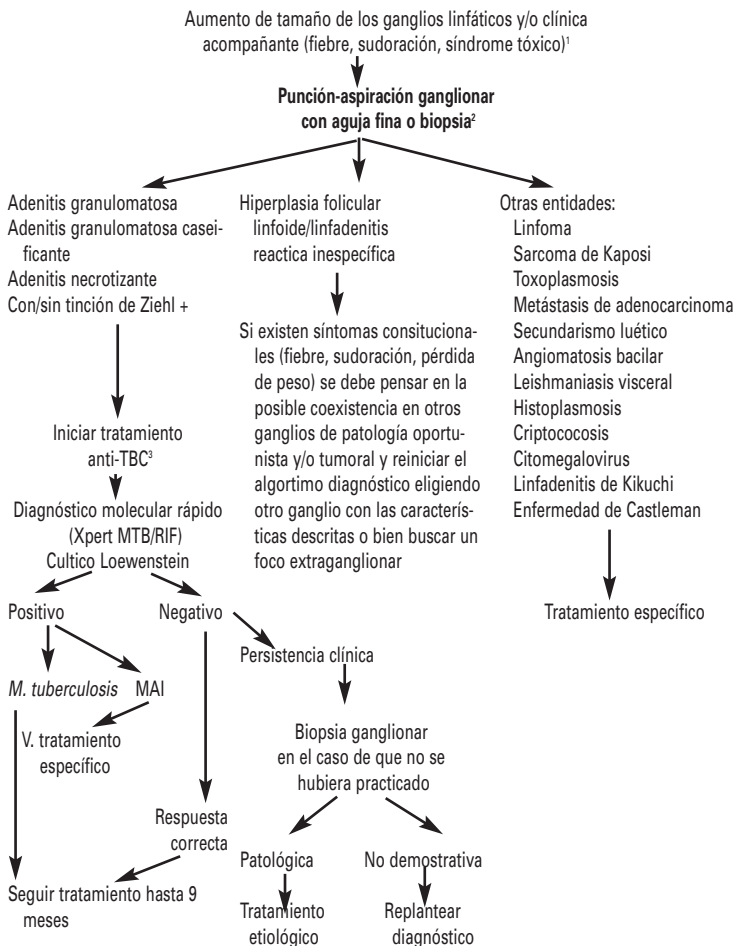
La observación de un pneumotórax en ausencia de traumatismo o yatrogenia debe orientar hacia la posibilidad de una neumonía por *P. jiroveci* o una tuberculosis. Desde el año 2020 se han diagnosticado un gran número de neumonías por SARS-CoV-2 en pacientes con VIH aunque la mayoría de estudios no han demostrado peor pronóstico con respecto a pacientes sin infección por VIH. Solo los pacientes con linfopenia, que no reciben tratamiento antirretroviral y por tanto no están virológicamente suprimidos, tienen factores de riesgo para una peor evolución.

El sarcoma de Kaposi puede provocar un patrón radiológico pulmonar indistinguible de la neumonía por *P. jiroveci* y, en este supuesto, únicamente la observación de lesiones por fibrobroncoscopia o la biopsia por minitoracotomía permite formular un diagnóstico. Si existe derrame pleural serosanguíneo en un paciente con sida, hay que pensar en una afección pleural por sarcoma de Kaposi, sobre todo si existen lesiones cutáneas asociadas. Ante un derrame pleural debe pensarse en etiología tuberculosa o metaneumónica (por gérmenes no oportunistas) y, más raramente, sarcoma de Kaposi.

Finalmente, dentro del capítulo de las neoplasias también se debe considerar el linfoma y el carcinoma broncogénico, especialmente si existe tabaquismo como antecedente tóxico.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LAS ADENOMEGALIAS Y/O CLÍNICA ASOCIADA

Asunción Moreno, Bonaventura Clotet, Joan Romeu



Notas: ¹La linfadenitis tuberculosa es la manifestación extrapulmonar más frecuente. La etiología tuberculosa es la más común en pacientes VIH. La etiología por microorganismos oportunistas también es más frecuente, así como linfoma no Hodgkin. ²La punción ganglionar guiada por ecografía permite una mejor selección y localización de la adenopatía patológica. La linfadenitis necrosante se caracteriza por grandes cantidades de material necrótico sobre una base granular difusa, de color rosa a púrpura, mediante tinción con May-Grünwald-Giemsa. ³En algunos casos deberá empezarse tratamiento mixto para tuberculosis e infección diseminada por micobacterias atípicas, sobre todo si los linfocitos CD4 son < a 100/ml y existen otros datos clínicos sugestivos de infección por MAI (anemia, diarrea, enfermedad constitucional, etc.).

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME FEBRIL DE MÁS DE 7 DÍAS SIN FOCALIDAD CLÍNICA EVIDENTE

Asunción Moreno, Bonaventura Clotet y Joan Romeu

Historia clínica completa

Historia farmacológica

Drogadicción activa (?)

Viajes realizados

Exploración física con examen de fondo de ojo

Radiografía de tórax

Hemograma y bioquímica de sangre y orina. Gasometría arterial basal

Estudio de subpoblaciones linfocitarias (CD4+)

Serologías para: *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Brucella*, lúes, *Toxoplasma*, *Leishmania*, CMV

Antígeno capsular de *Cryptococcus neoformans* en suero

Hemocultivos seriados (2)

Tres muestras seriadas de esputo para tinciones de Ziehl y cultivo en medio de Loewenstein

PPD (Mantoux, 5UT) o IGRA para TBC (prueba QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) y la T-SPOT®

Urocultivo e investigación de bacilo de Koch en orina (Loewenstein)

Positivo
↓
Tratamiento según etiología

Negativo

Aparecen síntomas focales
(v. algoritmos específicos)

PCR cuantitativa para CMV
Hemocultivos, urocultivos y coprocultivos para micobacterias
Inducción de esputo para estudio de micobacterias y *P. jiroveci*
PAFF ganglionar para tinción de Ziehl y cultivo en medio de Loewenstein
Examen de médula ósea para *Leishmania* con cultivo en medio NNN y cultivo para micobacterias¹
Ecocardiograma²
Ecografía abdominal
Estudio del LCR³
TC craneal
TC toracoabdominal
Fibrobroncoscopia y LBA
Tomografía de emisión de positrones (PET)
Punción-biopsia hepática⁴

Positivo

Tratamiento específico

Negativo

Tratamiento sintomático y reiniciar algoritmo a los 7-días, tras reclamar resultados pendientes

Notas: 'El estudio de la médula ósea tiene una rentabilidad diagnóstica del 30 al 40 % para el diagnóstico de la fiebre prolongada en los pacientes infectados por el VIH si se consideran los datos citológicos y microbiológicos conjuntamente. 'Si se trata de pacientes drogadictos activos, puede plantearse practicar un ecocardiograma para descartar endocarditis derecha. 'Glucosa, proteínas, células, adenosindesaminasa, antígeno capsular del criptococo, tinción de Ziehl, serologías (lúes, Toxoplasma), cultivo de Sabouraud y de Löwenstein. La punción lumbar para estudio del LCR debe practicarse aun en ausencia de signos meníngeos, puesto que ello no excluye la presencia de alteraciones. Si se dispone de técnicas moleculares (PCR) puede ser útil cursar muestras de LCR para diagnóstico de diferentes agentes etiológicos como herpes, CMV, Toxoplasma y micobacterias. 'La punción-biopsia hepática (PBH) puede resultar de utilidad, sobre todo en pacientes con un patrón de colestasis hepática en los que se sospeche tuberculosis miliar, criptococosis sistémica, linfomas, leishmaniasis visceral, CMV, etc.

El síndrome febril de origen desconocido en el paciente VIH, suele ser de etiología infecciosa en aproximadamente el 25%, un 20% de etiología inflamatoria no infecciosa y un 10% patología tumoral. Esta etiología no infecciosa aumenta en pacientes con edad superior a 65 años y sobre todo en periodos más recientes. La etiología infecciosa más frecuente es la infección por micobacterias. Cerca del 30% la etiología es desconocida. Desde la pandemia se ha de considerar la etiología por SARS-CoV-2. En un metaanálisis en el que se incluyeron 20.982.498 pacientes, los pacientes coinfectados tuvieron más riesgo de adquirir la infección y de morir que los pacientes VIH negativos. El tratamiento con tenofovir e inhibidores de la proteasa no aportaron beneficio significativo.

Se debe realizar la historia clínica y pruebas complementarias según el algoritmo.

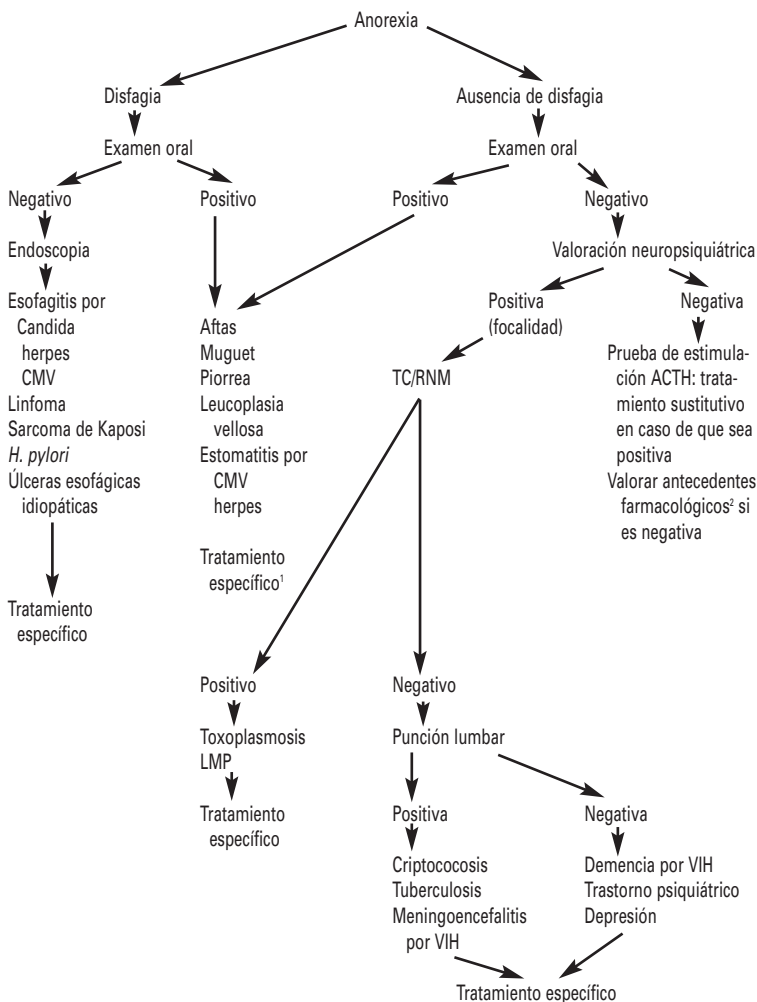
En la infección diseminada por el complejo *M. avium* es frecuente la fiebre y la pérdida de peso. La anemia intensa debe orientar hacia una infección por *M. avium*. El diagnóstico se establece mediante cultivo de sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o hígado.

La leishmaniasis visceral (kala-azar) se presenta en el 77 % de los casos en pacientes en fases avanzadas de la infección por VIH. Los anticuerpos anti-Leishmania se hallan en una baja proporción de los casos (< 50 %). Los parásitos se aíslan frecuentemente a partir de la médula ósea o del hígado. El 45 % de los pacientes con kala-azar siguen un curso crónico recidivante. Existe un amplio consenso para considerar a la leishmaniasis visceral como enfermedad definitiva de sida.

En casos seleccionados la práctica de una tomografía de emisión de positrones (PET) puede contribuir a discriminar si el hallazgo de adenopatías puede ser susceptible de biopsia y así incrementar la rentabilidad diagnóstica.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA ANOREXIA DE LOS PACIENTES CON SIDA

Joan Romeu, Antoni Jou, Bonaventura Clotet



Notas: ¹Las aftas inespecíficas en las que se ha descartado la etiología infecciosa y se han ensayado sin éxito los corticoides tópicos pueden responder al tratamiento con talidomida. ²Los fármacos más utilizados en los pacientes con sida que pueden causar anorexia son: cotrimoxazol, sulfadiacina, metronidazol, clofazimina, ansamicina y ketoconazol. Se debe considerar la posibilidad de una acidosis láctica si el paciente recibe análogos de la timidina. La pérdida de peso se cataloga como síndrome de emaciación (*wasting syndrome*) una vez excluidas otras posibles causas.

AFECCIÓN CARDÍACA EN EL SIDA

Cinta Llibre

Las manifestaciones cardiovasculares del VIH se han modificado con la eficacia del tratamiento antiretroviral. Por una parte, las afecciones cardíacas no isquémicas han disminuido. Por otra parte, el aumento de la supervivencia de la población VIH ha aumentado la carga de enfermedad cardiovascular isquémica. La prevalencia absoluta de enfermedades cardiovasculares se ha triplicado en las últimas dos décadas, siendo actualmente una causa principal de morbilidad y mortalidad (6-15% en países desarrollados).

Enfermedad coronaria. El riesgo de infarto de miocardio es hasta 2 veces mayor que en una persona sin VIH, disminuye en el VIH bien controlado, pero no desaparece. La etiología es multifactorial, efecto directo del VIH, inflamación crónica, mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales, efectos secundarios de algunos antirretrovirales. La forma clínica más habitual es un síndrome coronario agudo. El tratamiento es el de la población general, considerando las posibles interacciones farmacológicas de los antirretrovirales con algunas estatinas y antiagregantes.

Miocardiopatía. La afectación es heterogénea y se distinguen: 1) miocarditis focal, 2) disfunción ventricular asintomática y 3) miocardiopatía dilatada clínica. La etiología es multifactorial: coinfección por otros virus (Coxsackie, CMV, VEB), infección miocárdica por el VIH o gérmenes oportunistas, TAR (zidovudina), caquexia, déficit de selenio, citocinas proinflamatorias. En nuestro medio la afectación asintomática es frecuente. La disfunción diastólica se halla en el 43% de las ecocardiografías. Asimismo, a pesar del tratamiento, la población del VIH tiene más riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y reducida, dado el envejecimiento de la población, comorbilidades asociadas y a la inflamación y disregulación inmunitaria crónica. El tratamiento no difiere del de la insuficiencia cardíaca de la población general y el pronóstico es similar en los pacientes con VIH bien controlado.

Enfermedad pericárdica. Poco frecuente desde la generalización del tratamiento antiretroviral. Previamente el derrame pericárdico había sido la afectación cardíaca más frecuente (hasta el 38% de los pacientes) y preveía menor supervivencia. Etiología: idiopática, infecciones oportunistas (tuberculosis, MAI, *Cryptococcus*, *Nocardia*, CMV, toxoplasmosis) o tumores como el sarcoma de Kaposi o linfoma. El manejo no difiere de la población no VIH.

Valvulopatías y endocarditis. El VIH es un factor de riesgo añadido de endocarditis en adictos a drogas por vía parenteral (principalmente *S. Aureus*).

Arritmias y muerte súbita. La fibrilación auricular es poco frecuente pero se relaciona con la carga viral y bajo recuento de CD4. La muerte súbita es de 2 veces más frecuente en la población VIH y es independiente del tratamiento antiretroviral o del estado inmunológico.

Tumores. Sarcoma de Kaposi. Puede afectar al miocardio y/o pericardio. Actualmente es raro, previo al tratamiento antiretroviral podía llegar al 28 % de los enfermos con sarcoma de Kaposi diseminado. Linfoma no Hodgkin. Raro. Puede ser primario o como metástasis en miocardio o pericardio.

Linfoma. Es raro, pero se ha descrito tanto la afección cardíaca primaria como la posibilidad de metástasis en miocardio o pericardio.

Cardiopatías congénitas. Casos descritos: CIA, tetralogía de Fallot, CIV con estenosis pulmonar y estenosis tricuspídea. Se presentan con una frecuencia seis veces superior a la esperada.

Enfermedad coronaria. Se han descrito fundamentalmente en asociación al abuso de cocaína o bien en el contexto de dislipemias graves asociadas al tratamiento con inhibidores de la proteasa. El propio VIH podría estar implicado en el incremento de actividad inflamatoria que aumentaría el riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial pulmonar. Infrecuente, 1/200 pacientes. No ha cambiado con la introducción de la terapia antiretroviral. Etiología. Probablemente por factores proinflamatorios, procoagulantes y en relación a proteínas del virus. Tratamiento no difiere de la HTP en población no VIH.

MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Ivette Casafont, Joan Romeu y Bonaventura Clotet,

La prevalencia de manifestaciones reumatológicas en el paciente VIH oscilaba del 3 al 71% en la era pre-antirretroviral y se asociaba a formas avanzadas de la infección. La artritis reactiva, la artritis psoriásica, las artralgias y el síndrome de la linfocitosis infiltrativa difusa (DILS) eran las enfermedades más frecuentemente observadas. En la era post-ARV, dichas manifestaciones disminuyeron significativamente, dando pie a la aparición de nuevas entidades del espectro de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, sobre todo en contexto del síndrome de reconstrucción inmunológica

Manifestaciones musculoesqueléticas

Artritis

Las entidades más típicamente relacionadas con la infección por VIH son la artritis reactiva, la

artritis psoriásica y la artritis asociada al VIH. La prevalencia de artritis reactiva no parece estar aumentada en relación con la población general, mientras que la artritis psoriásica es más frecuente que en la población general (2-6%). Ambas forman parte del grupo de las espondiloartritis y generalmente se presentan como cuadros de oligoartritis de predominio en extremidades inferiores, pudiendo además presentar entesitis y dactilitis. La artritis asociada al VIH aparece hasta en un 11% de los pacientes no tratados y se presenta como mono o poliartritis. La artritis séptica por gérmenes no oportunistas (estafilococos, neumococos, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, gonococo, *B. burgdorferi*, *U. urealyticum*) no es más frecuente que en la población general. En cuanto a gérmenes oportunistas (Criptococo, *Histoplasma*, *Candida*, MAI, *M. tuberculosis*, *Nocardia*) es extremadamente rara y hay que valorarlo en casos de inmunosupresión grave. En caso de monoartritis aguda, en forma de podagra y habiendo descartado una infección, hay que valorar la artritis gotosa. Finalmente, la artritis reumatoide es una entidad rara en los pacientes con VIH. La propia infección puede inducir la aparición de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (ACPA) y factor reumatoide, por lo que su interpretación debe ser cuidadosa.

Manifestaciones óseas

La población infectada por el VIH tiene una prevalencia de osteopenia y osteoporosis superior a la de la población no infectada (52% y 15%, respectivamente). La masa ósea disminuye del 2 al 6% durante los dos primeros años de tratamiento ARV aproximadamente y la *ratio* de fracturas en la población con VIH es un 30-70% superior a la población no VIH. Se cree que hay relación tanto con el tratamiento antirretroviral como con la propia infección por VIH. El tratamiento es el mismo que en la población general. La osteonecrosis avascular es más frecuente que en la población general y es típica en la cabeza del fémur. Se ha relacionado tanto con la infección por VIH como con la administración de inhibidores de la proteasa. La coexistencia de lesiones osteolíticas con lesiones cutáneas sugestivas orienta hacia la posibilidad de angiomatosis bacilar.

Síndrome de dolor difuso

Muchos pacientes con VIH y artromialgias difusas sin datos inflamatorios cumplen criterios de fibromialgia, con una prevalencia estimada del 33%. Se puede relacionar con depresión y enfermedad de larga evolución. Su prevalencia parece que no se ha modificado post-ARV.

Enfermedades del tejido conectivo

Miositis

La polimiositis es rara. Las causas más frecuentes de miopatía son la sarcopenia y la rabdomiólisis (por abuso de drogas, vírica). Otras etiologías son la piomiositis, la miopatía por estatinas, la miopatía por toxoplasma, la miositis por zidovudina y la miositis osificante.

Vasculitis

Entidad rara, con una prevalencia menor al 1%.

1. Vasculitis de gran vaso: arteritis de Takayasu
2. Vasculitis de mediano vaso: Panarteritis nodosa, Crioglobulinemia mixta (especialmente en pacientes co-infectados por VHC), Enfermedad de Kawasaki-like
3. Vasculitis de pequeño vaso: *Limitada a la piel*: Vasculitis leucocitoclástica. A valorar etiología farmacológica y por agentes infecciosos (especialmente virus: Hepatitis, EBV, CMV, parvovirus B19). *Sistémica*: Vasculitis necrotizante ANCA+ (granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y vasculitis ANCA+ limitada al riñón) y Schönlein-Henoch.
4. Vasculitis aislada del sistema nervioso central (mediano o pequeño vaso)
5. Enfermedad de Behçet

Síndrome seco

El síndrome seco asociado al VIH se presenta principalmente en hombres, a diferencia del Síndrome de Sjögren clásico y no suelen detectarse autoanticuerpos (anti-Ro, anti-La). Se ha denominado síndrome de la linfocitosis infiltrativa difusa (DILS) y es debido a infiltración glandular por linfocitos CD8. Se caracteriza por un aumento de tamaño de la glándula parótida, xerofalmia y xerostomía. Puede presentar afección extraglandular, especialmente pulmonar en forma de neumonía intersticial linfocítica.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus raramente coexiste con la infección por VIH. Se trata de un diagnóstico difícil dado que su forma de presentación clínica tiene muchas similitudes con la de la infección por VIH (artromialgias, artritis, fiebre, adenopatías, citopenias, etc). La presencia de anticuerpos antifosfolípido es relativamente frecuente como epifenómeno autoinmune y raramente asocia eventos trombóticos.

CRIBAJE DE CÁNCER EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Maria Saumoy

En pacientes con infección por VIH el cáncer es una de las causas más frecuentes de muerte. El linfoma, el hepatocarcinoma, el cáncer de pulmón y el cáncer relacionado con el VPH son más frecuentes en PVIH que en la población general. En general, el cribaje de cáncer es el mismo en PVIH que en la población general, excepto el cáncer anal y cáncer de cuello uterino, ambos relacionados con el virus del papiloma humano (VPH). El VPH en PVIH provoca una infección más persistente, que da lugar a un mayor riesgo de lesiones precursoras y cáncer.

<i>Tipo de cáncer</i>	<i>Personas</i>	<i>Prueba</i>	<i>Intervalo de cribaje</i>	<i>Comentario</i>
Anal	HSH, condilomas, lesiones de displasia de alto grado (pene, cervix, vulva, vagina)	Exploración perianal, tacto rectal y frotis anal (citología anal) Si citología anal anormal (ASCUS, LSIL, ASC-H, HSIL) o tacto rectal anormal: anoscopia de alta resolución	Anual Se puede considerar cada 2-3 años cuando citología anal benigna y VPH de alto riesgo negativo	Estudio ANCHOR ¹
Cáncer de cuello de útero ²	Mujeres >21 años	Citología cervical y/o VPH-alto riesgo Cotest: citología y VPH-alto riesgo	21-30 años: citología anual >30 años: CD4 >200 cel/uL, co-test trienal; CD4 <200 cel/uL o sin TAR, cotest anual	TAR: efecto beneficioso en reducir el riesgo de lesiones precancerosas y cáncer de cuello de útero.
Mama ²	50-74 años	Mamografía	1-3 años	
Colorectal ²	50-75 años y esperanza de vida >10 años	Test de sangre oculta en heces	Bianual Colonoscopia: cada 10 años	Si positivo: colonoscopia
Hepatocarcinoma	Cirrosis por VHC, OH, NASH o infección VHB	Ecografía y α -fetoproteína	6 meses	
Próstata	>50 a	PSA +/- examen rectal digital	1-2 años	Controvertido
Pulmón	55-75 años y antecedente de 30 paquetes/año	TAC helicoidal de baja dosis (donde esté disponible)	Anual	Pacientes VIH no incluidos en estudios donde se demostró eficacia en disminuir la mortalidad. Probablemente más falsos positivos en pacientes VIH

Notas: HSH: hombres que tiene sexo con hombres. PSA: antígeno específico de próstata TAR: tratamiento antiretroviral. VPH: virus del papiloma humano. ASCUS: atipia en células escamosas de significado incierto; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado. ¹Estudio ANCHOR ha demostrado que el tratamiento de las lesiones HSIL anales reduce el riesgo de cáncer anal. ²El test y la edad de inicio varían si hay antecedentes familiares de primer grado u otras situaciones especiales. Se recomienda dirigirse a las guías específicas de la sociedades correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Stokes MB, Batal I, Markowitz GS, Whyatt CM, D'Agati VD. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int* 2020; 97: 1006-1016.
2. Martin C, Castaigne C, Tondeur M, Flamen P, De Wit S. Role and interpretation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in HIV-infected patients with fever of unknown origin: a prospective study. *HIV Med* 2013; 8: 455-462.
3. So-Armah Kaku, Benjamin Laura A, Bloomfield Gerald S, Feinstein Matthew J, Hsue Prof Priscilla, Njuguna Benson, Freiberg Matthew S. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV*. 2020 Apr; 7(4): e279-e293. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30036-9
4. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin L, Bloomfield GS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019 July 09; 140(2): e98-e124. doi:10.1161/CIR.0000000000000695
5. Hsue Y, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Dec; 16(12): 745-759.
6. Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(2):134-141. doi: 10.1016/j.pcad.2020.01.002. Epub 2020 Jan 24.
7. Tseng ZH, Moffatt E, Kim A, et al Sudden Cardiac Death and Myocardial Fibrosis, Determined by Autopsy, in Persons with HIV. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2306
8. Walker-Bone K, Doherty E, Sanyal K, Churchill D. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV. *Rheumatology* 2017; 56: 1648-1661.
9. European AIDS Clinical Society, 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf Cancer screening in the United states, 2019: A review of current American Cancer Society Guidelines and current issues in cancer Screening. *CA Cancer J clin* 2019;69:184-210.
10. Asociación Española de patología cervical y colposcopia. Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022
11. Marchionatti A and Migliorini Parisi M. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. *International Health* 2021; 13: 98-109.
12. Nicolaides NC, Kino T, Chrousos G, et al. AIDS and HPA Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. SouthDartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2020 Nov 24
13. Sarkar S, Brown TT. Diabetes in people with HIV. *CurrDiab Rep*. 2021; 21:13. doi: 10.1007/s11892-021-01382-8.
13. DR Chadwick, RK Sutherland, S. Raffae, ERM Pool, MJB Beadsworth. British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical management of gastrointestinal opportunistic infections 2020. *HIV Medicine* (2020), 21, (Suppl. 5), 1-19 DOI: 10.1111/hiv.13004
14. Dragovic B, Rymer J, Nwokolo N. Menopause care in women living with HIV in the UK - A review, *Journal of Virus Eradication*. 2022, <https://doi.org/10.1016/j.jve.2022.100064>.
15. Ashar Dhana et al. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 507-18
16. Robert W. Eisinger, Andrea M. Lerner, and Anthony S. Fauci. Human Immunodeficiency Virus/AIDS in the Era of Coronavirus Disease 2019: A Juxtaposition of 2 Pandemics. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;224:1455-61
17. Masashi Yamanouchi et al. *Intern Med* 53: 2471-2475, 2014

18. Paddy Ssentongo et al. Scientific Reports | (2021) 11:6283 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3>
19. Balsa Criado A, Díaz Gonzalez F. Tratado de Enfermedades Reumáticas. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana, 2022.
20. Vega L, Espinoza L. Human immunodeficiency virus infection (HIV)-associated rheumatic manifestations in the pre- and post-HAART eras. *Clinical Rheumatology* (2020) 39:2515–2522.
21. Christoforidou A, Galanopoulos N. Diffuse connective tissue disorders in HIV-infected patients. *Mediterr J Rheumatol* 2018;29(3):148-55.
22. Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, Uehira T, Shirasaka T, Nakanishi K, et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice. *Jpn J Radiol.* 2021 Nov;39(11):1023-1038.
23. Johnson TP, Nath A. Biotypes of HIV-associated neurocognitive disorders based on viral and immune pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Jun 1;35(3):223-230.
24. WU Neuromuscular. Neuromuscular Disease Center. Washington University, St.Louis, MO, USA. [Internet]. Agosto 2022. Disponible en <https://neuromuscular.wustl.edu/index.htm>

Capítulo 14

Diagnóstico microbiológico de las infecciones más frecuentes en pacientes con sida

Miriam Álvarez-Martínez, M^a Ángeles Domínguez, Francesc Marco
M^a Ángeles Marcos, Fernando Alcaide y M^a Eugenia Valls

Infecciones por protozoos
Infecciones por hongos

Infecciones por virus
Infecciones por micobacterias
Infecciones por treponemas

INFECCIONES POR PROTOZOOS

M. Álvarez-Martínez, M. E. Valls

Toxoplasma gondii

Es un coccidio del suborden *Eimeriina*, familia *Sarcocystidae*. Este parásito de distribución universal es capaz de desarrollarse en una amplia gama de huéspedes vertebrados, aunque sus huéspedes definitivos son el gato y otros felinos. Infecta al hombre bajo dos formas: trofozoito intracelular o forma proliferativa (taquizoito), presente en la fase aguda de la infección, y quistes hísticos que contienen bradizoitos, formas de multiplicación lenta que se encuentran en la infección crónica o latente. Estas formas quísticas serían las responsables de la reactivación de la infección en individuos inmunodeprimidos.

Muestras para diagnóstico. Biopsia cerebral, LCR, sangre, biopsias de otros órganos y LBA.

Técnicas diagnósticas: 1) Encefalitis: a) biopsia cerebral: evaluación histopatológica, tinción con inmunoperoxidasa, aislamiento (cultivo celular); b) demostración de *Toxoplasma* en LCR (tinción de Wright-Giemsa); c) aislamiento de *Toxoplasma* en líquidos corporales (sangre, LCR) por cultivo celular; d) detección de antígeno en líquidos corporales (LCR, suero, orina); e) detección de ADN mediante PCR. Hoy en día de elección; f) serología, y g) producción intratecal de anticuerpos específicos. 2) Neumonía: visualización del parásito (tinción de Giemsa) o cultivo celular para su aislamiento a partir del LBA o esputo inducido. 3) Toxoplasmosis ocular: hallazgos en funduscopia con más o menos aumento de títulos serológicos y respuesta positiva al tratamiento. 4) Otras

localizaciones: visualización microscópica o detección de ADN mediante PCR de muestras de biopsia.

El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral en pacientes con sida suele establecerse por los hallazgos clínico-radiológicos y por la respuesta al tratamiento, reservándose la biopsia para los casos en que no hay respuesta al tratamiento tras 7-15 días. La técnica de diagnóstico utilizada habitualmente es la visualización microscópica de muestras de tejido cerebral con tinciones como Giemsa, hematoxilina-eosina o PAS. Otros métodos diagnósticos utilizados son el cultivo celular a partir de sangre, LCR y otras muestras. La amplificación de ADN por técnica de PCR a partir de sangre o LCR tiene una elevada especificidad (96-100%), pero una sensibilidad variable dependiendo de los cebadores utilizados. Las técnicas serológicas utilizadas habitualmente (IFI y ELISA) no suelen ser de utilidad, ya que en un número importante de pacientes con encefalitis por *Toxoplasma* y sida no se observa un aumento significativo en el título de anticuerpos. Por otra parte, la ausencia total de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* no excluye, pero va en contra del diagnóstico de toxoplasmosis. La presencia de anticuerpos IgM durante el episodio agudo de encefalitis es muy baja.

Leishmania donovani

El género *Leishmania* está formado por protozoos pertenecientes a la familia *Trypanosomatidae*. Las leishmanias son parásitos intracelulares que se transmiten al hombre por picadura de insectos infectados (dípteros del género *Phlebotomus*). En individuos inmunodeprimidos, la leishmaniasis puede ser consecuencia de una reactivación de una infección latente. Las especies incluidas en el complejo *Leishmania donovani* (*L. donovani donovani*, *L. donovani infantum* y *L. donovani chagasi*) son las causantes de la leishmaniasis visceral o kala-azar.

Muestras para diagnóstico. Aspirado medular y biopsias de médula ósea, hepática, esplénica y otras (piel, ganglio, etc.), y sangre periférica (*buffy-coat*). El aspirado medular es la técnica de elección para el diagnóstico de leishmaniasis. En algunos pacientes con sida no es posible obtener una muestra adecuada por aspirado por fibrosis medular; en estos casos puede ser de utilidad practicar una biopsia ósea. También pueden visualizarse los amastigotes en leucocitos de sangre periférica. En ocasiones, ante un aspirado medular negativo puede detectarse la infección mediante biopsia hepática. La biopsia esplénica es el método con mayor sensibilidad, pero su elevado riesgo de complicaciones obliga a efectuarla sólo en casos seleccionados. El transporte de las muestras para cultivo se realiza en la jeringa con la que se extrajo (aspirado) o en un frasco estéril (biopsia). Es aconsejable inocular el material en el medio de cultivo adecuado con la mayor brevedad posible incluso en la cabecera del enfermo. Con el material obtenido también se preparan extensiones para tinción y visualización microscópica.

Técnicas diagnósticas: 1) visualización microscópica mediante tinción de Giemsa; 2) cultivo en medio de NNN (Novy-McNeal-Nicolle), *Drosophila* de Schneider o RPMI 1640, 3) detección de antígeno en orina (KAtest). La detección del antígeno en orina es útil en el diagnóstico primario, monitorización de la eficacia del tratamiento y para la detección de infecciones subclínicas, 4) serología; la técnica más utilizada es la IFI. Un título elevado de anticuerpos sugiere una

infección activa por *Leishmania* y puede ser de utilidad en los casos en los que no se detecta el parásito, y detección de ADN mediante técnicas de PCR. En contraste con las técnicas serológicas que suelen tener baja sensibilidad, los métodos moleculares presentan elevada sensibilidad en los pacientes coinfectados ya que detectan el ADN del parásito que circula más por sangre periférica cuando los niveles de CD4 son más bajos.

Cryptosporidium spp

Cryptosporidium es un conocido coccidio del suborden *Eimeriina*, familia *Cryptosporidiae*. Es de distribución universal. La especie que afecta al hombre, antes denominada *Cryptosporidium parvum*, ahora ha sido reclasificada en dos especies separadas, *C. parvum* que infecta a mamíferos incluido el hombre y *C. hominis* principalmente al hombre. No es posible diferenciar estas dos especies basándonos solo en la morfología de los ooquistes.

Causa enteritis, localizándose el parásito en las microvellosidades intestinales, a nivel intracelular extracitoplasmático. A diferencia de otros coccidios como *Cystoisospora belli*, los ooquistes que se excretan con las heces son infectivos, no precisando una maduración fuera del huésped. La prevalencia de criptosporidiasis en pacientes VIH ha disminuido drásticamente gracias a la reconstitución inmune producida por TAR.

Muestras para diagnóstico. Heces, líquido duodenal, bilis, biopsia intestinal, esputo, LBA. Para facilitar la visualización de los ooquistes es preferible recoger las heces después de un período de 3 días de dieta exenta de fibras vegetales y féculas. Se aconseja efectuar análisis como mínimo sobre 3 muestras de heces de días diferentes. El esputo y el LBA son útiles en la detección de la criptosporidiasis pulmonar.

Técnicas diagnósticas: 1) Examen microscópico de heces tras técnicas de concentración: a) sedimentación [MIF (mertiolato- yodo- formol), formol- éter y otras], y b) flotación de Sheater. 2) Tinciones: ácido-alcohol-resistentes (Kinyoun, Ziehl-Neelsen modificado), auramina, safranina-azul de metileno y otras. 3) Inmunoensayos para detección de antígeno en muestras fecales: inmunofluorescencia (IF) y enzimoimmunoensayo (ELISA). 4) Técnicas moleculares (PCR)

Las tinciones ácido-alcohol-resistentes son las más difundidas debido a que son rápidas, sencillas y baratas. La tinción de safranina-azul de metileno parece tener falsos positivos y negativos. La observación microscópica de concentrados de heces en fresco requiere mayor experiencia del personal que la visualización microscópica de las preparaciones teñidas.

La detección de antígeno (IF, ELISA) tiene buena sensibilidad y especificidad. Es útil para la confirmación de muestras fecales dudosas. La detección de ADN mediante PCR es muy sensible y permite la diferenciación de especies.

Cystoisospora belli

Es un coccidio del suborden *Eimeriina*, familia *Eimeriidae*. El desarrollo del parásito en el intestino es intracelular y libera ooquistes inmaduros que completan su maduración fuera del organismo.

Muestras para diagnóstico. Heces y biopsia intestinal. Para facilitar la visualización de los ooquistes es preferible recoger las heces después de un período de 3 días de dieta exenta de fibras vegetales y féculas. Es recomendable efectuar análisis sobre tres muestras, como mínimo, de heces de días diferentes.

Técnicas diagnósticas: 1) examen microscópico en fresco; 2) examen de heces tras técnicas de concentración (MIF, formol-éter y otras), y 3) tinciones de Kinyoun u otras ácido-alcohol-resistentes.

Debido a que el tamaño de los ooquistes es mayor que el de otros coccidios, éstos son fácilmente visualizables en el examen microscópico de heces.

Cyclospora cayetanensis

Este coccidio descrito inicialmente como «alga», se clasifica dentro del género *Cyclospora*. El ooquiste maduro, de 8-12 μM de diámetro, contiene dos esporoquistes con dos esporozoitos en cada uno de ellos. Parece estar ampliamente distribuido en el mundo y hasta ahora sólo se ha hallado en heces de seres humanos. Causa un cuadro diarreico con astenia importante que puede durar de días a varias semanas. Se ha descrito en viajeros inmunocompetentes y en pacientes VIH positivos.

Muestras para diagnóstico. Heces, líquido duodenal y biopsia yeyunal.

Técnicas diagnósticas: 1) examen microscópico de heces tras técnicas de concentración (MIF, formol-éter); 2) tinciones ácido-alcohol-resistentes (Kinyoun, safranina), y c) examen en fresco con luz ultravioleta (son fuertemente autofluorescentes, apareciendo como círculos azul brillante o verde fuerte).

Microsporidia

Son organismos intracelulares obligados y formadores de esporas muy pequeñas (1,1-1,6 x 1-3 μM). Actualmente están reclasificados como hongos. La infección se produce por ingestión de agua contaminada o contacto estrecho con portadores. En pacientes con sida, la afección más frecuente es la infección del intestino delgado por *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*, y más raramente hepatitis y peritonitis por *Encephalitozoon cuniculi*. En la enteritis los parásitos se sitúan en los enterocitos y son liberados a la luz intestinal probablemente tras necrosis hística. *E. intestinalis* suele causar formas diseminadas de infección.

Muestras para diagnóstico. Biopsia intestinal (yeyuno y duodeno), heces, líquido biliar o duodenal, orina, frotis nasal y LBA (según el tipo de infección).

Técnicas diagnósticas: 1) microscopía electrónica, y 2) tinción tricrómica modificada de Weber y tinciones de Giemsa, azul de toluidina y hematoxilina-eosina. Inicialmente, el diagnóstico sólo se realizaba por microscopía electrónica a partir de muestras de biopsia intestinal. Posteriormente se logró visualizar al parásito mediante microscopía óptica con las tinciones mencionadas a partir no sólo de biopsia sino incluso de heces y líquido duodenal. Este último tendría la ventaja de estar relativamente libre de bacterias y hongos comparado con las heces, lo que facilitaría la detección de las esporas.

La identificación de las diferentes especies se hace actualmente mediante microscopía electrónica, anticuerpos monoclonales o técnicas de PCR.

Otros protozoos (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, etc.)

Muestras para diagnóstico. Heces, líquido duodenal (*G. lamblia*), biopsia de pared de absceso (*E. histolytica*), biopsia intestinal (*E. histolytica*) y sangre (serología para *E. histolytica*). La recogida de muestras se realiza tal como se ha comentado en *Cryptosporidium* e *C. belli*.

Técnicas diagnósticas: 1) examen directo en fresco; 2) examen por concentración (MIF u otros); 3) tinción de hematoxilina férrica (para diferenciación de amebas); 4) detección de antígeno de *G. lamblia* en heces (ELISA, IFI); 5) serología (IFI) para *E. histolytica*, y 6) técnicas de PCR o ELISA con anticuerpos monoclonales para la diferenciación entre *E. histolytica* y *E. dispar*.

La técnica más utilizada es el examen directo en fresco o por concentración de muestras fecales. Para el diagnóstico de *E. histolytica* se hace un examen en fresco de heces recién emitidas para visualizar las formas móviles (trofozoitos).

INFECCIONES POR HONGOS

Francesc Marco

Las infecciones por hongos son frecuentes en pacientes con infección por VIH. Su morbilidad y mortalidad están condicionadas por el tratamiento antirretroviral administrado debido a la estrecha relación entre el grado de inmunodeficiencia y la frecuencia y gravedad de las infecciones fúngicas. El tratamiento con fármacos antirretrovirales de gran actividad junto al empleo de antifúngicos triazólicos (fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol) o las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) ha disminuido la incidencia y mejorado las opciones de tratamiento de las micosis asociadas a la infección por VIH. A pesar de ello, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la esofagitis por *Candida spp* siguen siendo infecciones oportunistas frecuentes

Muestras para el diagnóstico:

Abscesos. Siempre es aconsejable obtener la muestra de forma aséptica por punción con jeringa y aguja y remitir el producto aspirado en un tubo estéril. No se deberían emplear escobillores, sobre todo en abscesos abiertos o trayectos fistulosos.

Líquido cefalorraquídeo. Para el estudio micológico se aconseja al menos 2 mL que se emplean para realizar tinciones, cultivo, determinación de antígenos y pruebas de biología molecular. Otros líquidos biológicos (bilis, articular, pericárdico, pleural, peritoneal, hematomas, etc.). La toma de la muestra debe realizarse de forma aséptica para evitar la contaminación con flora cutánea. Si la cantidad de muestra es elevada debe concentrarse por centrifugación y sembrar el sedimento. Si la muestra es hemática puede añadirse un anticoagulante estéril o emplear tubos que lo incorporen.

Médula ósea. El volumen aconsejado para la detección (cultivo, tinciones) de hongos es de 1 mL como mínimo. Debe remitirse en un tubo estéril con anticoagulante. Para pruebas de biología molecular se utiliza EDTA.

Uñas. En las lesiones de onicomicosis por dermatofitos se debe raspar con una hoja de bisturí la tabla interna de la uña para obtener escamas, y cortar fragmentos de la zona afectada si es posible. Es importante que el paciente se lave manos y uñas con agua, jabón y cepillo de uñas antes de la toma de muestras. Del material obtenido recogido en una placa de Petri o entre dos portaobjetos se destina una parte para examen directo (KOH del 10% al 40 % y/o blanco de calcoflúor) y otra para el cultivo.

Espujo. Se intenta recoger de 2 a 10 mL de material traqueobronquial en un recipiente estéril de boca ancha, a primera hora de la mañana, después de que el paciente se enjuague la boca con agua.

Aspirado traqueal, broncoaspirado, lavado broncoalveolar. Remitir la muestra recogida en un recipiente estéril.

Tejidos. Enviar al laboratorio la máxima cantidad de muestra posible y protegerla de la desecación. Se puede añadir al recipiente unas gotas de suero fisiológico estéril.

Orina. Para el aislamiento de levaduras es suficiente con recoger en un recipiente estéril de boca ancha la primera orina de la mañana procedente del chorro medio.

Sangre. Efectuar un hemocultivo inoculando de 8 a 10 mL de sangre en un vial para aerobios y otros 8 a 10 mL en un vial para anaerobios. Si se dispone de viales específicos para hongos inocular de 8 a 10 mL. Son aconsejables los sistemas automatizados (Bact/Alert, Bactec, etc.). Si hay sospecha de infección diseminada por hongos dimórficos los mejores resultados se obtienen con el sistema de lisis-centrifugación (Isolator-Wampole). Si se sospecha una candidemia puede emplearse el sistema T2Dx que detecta directamente en sangre del paciente las cinco especies más frecuentes en 3-5 horas. Para las pruebas serológicas (galactomanano, 1-3-,glucano) es necesaria la extracción de un tubo sin heparina, que contenga 5-10 mL de muestra. Para pruebas de biología molecular se debe utilizar sangre con anticoagulante EDTA.

Pneumocystis jiroveci

Clasificado anteriormente como protozoo de la clase *Sporozoea*, en la actualidad se considera un hongo de la familia *Pneumocystidaceae*. Tiene tres estadios de desarrollo: trofozoito, prequiste y quiste, que se pueden poner de manifiesto mediante diferentes tinciones.

Muestras para diagnóstico. Espujo inducido, lavado broncoalveolar (LBA), enjuagues orales, biopsia pulmonar y biopsia de otros órganos (en casos de neumocistosis diseminada).

El espujo inducido se provoca mediante un nebulizador ultrasónico con suero salino hipertónico. Se transporta al laboratorio en un frasco estéril donde debe tratarse con un mucolítico (ditiotreitol). Las muestras obtenidas por LBA se transportan en tubo estéril. Los enjuagues bucales y aspirados nasofaríngeos se utilizan en pacientes, sobre todo pediátricos, en los que no se pueden obtener muestras por procedimientos invasivos.

Visualización microscópica: 1) Tinciones: plata-metenamina de Gomori, Giemsa, Diff-Quick, azul de toluidina, Gram-Wiegart, Papanicolaou, blanco de calcoflúor. 2) Inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales en muestras respiratorias.

La tinción de plata-metenamina y la de Giemsa son las más utilizadas. Las tinciones tipo Giemsa tiñen los trofozoitos y formas intermedias, la plata-metenamina, los quistes. Las técnicas de inmunofluorescencia permiten una mayor rapidez en la observación microscópica, son más sensibles que las otras tinciones, pero tienen un mayor coste económico. En general, la sensibilidad en esputo inducido es del 50-90 %, y en el LBA del 80-90 % con las distintas técnicas. La elección de una u otra técnica depende fundamentalmente de los recursos y la experiencia de cada centro.

Detección de ADN mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) o Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (LAMP). Se han desarrollado técnicas de PCR para su detección en lavado broncoalveolar y esputo inducido, lavado bucal, y aspirado nasofaríngeo. Los mejores resultados se obtienen en el lavado broncoalveolar (> 95%). Si se resuelve el dilema de colonización vs infección, el uso de lavados bucales y aspirados nasofaríngeos es prometedor y evitaría procedimientos invasivos de obtención de muestras.

La detección de 1-3- β -glucano en suero suele ser positiva en la infección por *P. jirovecii*.

Hongos levaduriformes. Géneros *Candida* y *Cryptococcus*

Algunas especies de *Candida* son comensales del aparato digestivo y de la piel y mucosas. Casi todos los pacientes con infección por VIH son portadores orales de *Candida spp.* La manifestación mucocutánea más frecuente en personas VIH positivas es la candidiasis orofaríngea. La vulvovaginitis candidiásica en mujeres VIH positivas ocurre con una frecuencia y gravedad mayores que en el resto de la población y es más recidivante. El diagnóstico de candidiasis orofaríngea y vulvovaginal se basa en el conjunto de signos y síntomas clínicos junto a un cultivo positivo o la visualización de las levaduras mediante tinción de Gram, KOH o blanco de calcoflúor. En pacientes con candidiasis orofaríngea y que presentan disfagia el diagnóstico se orienta a una esofagitis candidiásica, pero puede ser necesaria la realización de una endoscopia para el diagnóstico alternativo de úlceras víricas. La candidiasis pulmonar o bronquial es muy poco frecuente y se puede presentar en las fases finales de la enfermedad. El complejo *Cryptococcus neoformans complex* comprende 2 variedades, *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D) y *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A). Son las dos variedades más frecuentes en pacientes con sida. *Cryptococcus gattii* tiene dos serotipos (B y C). También existen híbridos *C. neoformans*-*C. gattii*. Un estudio filogenético reciente ha propuesto modificar la nomenclatura de las diferentes especies de *Cryptococcus* aunque no se ha llegado a un consenso sobre su aceptación. *Cryptococcus neoformans* es una levadura de distribución mundial, de forma esférica, que se reproduce habitualmente por gemación única y que posee una cápsula mucopolisacárida que le confiere virulencia. En cultivos sólidos de tipo agar Sabouraud-dextrosa crece sin dificultad formando colonias cremosas. La exposición a *C. neoformans* es frecuente y la vía de entrada es la respiratoria. El riesgo de criptococosis es mayor entre personas infectadas por VIH con

menos de 100 linfocitos CD4/ μ L. La meningoencefalitis es la forma más frecuente y dos tercias partes de los pacientes tienen diseminación extrameningea. El diagnóstico se basa en el cultivo positivo del LCR o de la sangre, en la observación de levaduras capsuladas en el examen con tinta china del sedimento del LCR, o en la demostración del antígeno criptocócico en LCR (más del 90 %) y/o en sangre (más del 98 %).

Técnicas diagnósticas:

Género *Candida*: 1) Examen en fresco o con KOH o blanco de calcoflúor de líquidos biológicos, raspados hísticos o frotis de muestras mucocutáneas sospechosas. 2) Tinciones. Plata-metamina de Gomori, Giemsa, Gram o PAS. 3) Métodos inmunológicos para el diagnóstico de candidiasis sistémica. Aunque su uso es poco frecuente por la dificultad de obtener reactivos y su fiabilidad, existen varias técnicas de aglutinación o ELISA comercializadas para la detección de antígenos y de anticuerpos en suero, orina, LCR y otros líquidos. La inmunofluorescencia anti-micelio de *Candida spp* es también una técnica con buena especificidad y sensibilidad. 4) Cultivo e identificación. El cultivo es imprescindible para identificar la especie y para efectuar estudios de sensibilidad in vivo o para estudios epidemiológicos. Los medios empleados pueden ser selectivos (p. ej., Sabouraud, Chromagar) o no selectivos. Las especies se identifican por sus características fisiológicas (patrón peculiar de asimilación y de fermentación de hidratos de carbono) utilizadas por diversos sistemas comercializados, o morfológicas y según el color de las colonias en medios cromogénicos y por técnicas de espectrofotometría de masas (MALDI-TOF).

Se ha descrito diversas técnicas diagnósticas mediante PCR y LAMP caseras o comercializadas.

Género *Cryptococcus*: 1) Tinciones. Observación al microscopio de las características levaduras capsuladas. La cápsula no se tiñe con los colorantes habituales y su puesta en evidencia puede hacerse mediante técnicas de contraste negativo, como el empleo de tinta china, o coloraciones específicas, como la de mucicarmín de Mayer. Su observación en centrifugados de LCR de pacientes con VIH con meningitis criptocócica puede alcanzar el 75% de sensibilidad. 2) Detección de los antígenos capsulares mediante partículas de látex sensibilizadas. Su detección en LCR y en suero tiene alta sensibilidad y especificidad (más del 90 %), pocos falsos positivos (el más frecuente es el factor reumatoide) y escasos falsos negativos (el más importante, el efecto prozona, corregible mediante tratamiento de la muestra con pronasa, aunque también existen raros casos de criptococos deficientes en cápsula). Un título elevado de Ag de *Cryptococcus* en el LCR indica que la carga fúngica es elevada y predice un mal pronóstico. Controlar la evolución del título de Ag es poco útil y no se recomienda para dirigir el tratamiento porque el título puede permanecer elevado mucho tiempo. La detección del Ag de *Cryptococcus* también puede hacerse mediante inmunocromatografía (*lateral flow immunochromatographic assay*, LFA) y ha substituido en gran medida a la aglutinación. Esta metodología cumple con los criterios de la OMS: sensible, específico, bajo coste, rápido y fácil de realizar (no requiere ningún equipamiento de laboratorio). El LFA emplea anticuerpos monoclonales

les situados en una membrana por la que se desplaza por capilaridad la muestra (suero, LCR) y permite detectar todos los serotipos de *Cryptococcus*. 3) Cultivo. Es positivo a las 48-72 horas en medios que no contengan cicloheximida. El cultivo de LCR es positivo hasta en el 90% de los casos si se siembra el sedimento. La sensibilidad de los hemocultivos es menor, alrededor del 75%. 4) Biología molecular, mediante el empleo de PCR y LAMP (caseras).

Otras micosis

Micosis oportunistas (*Aspergillus spp.*).

Micosis subcutáneas (*Sporothrix schenckii*).

Micosis de localización profunda (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces marneffeii*, *Emergomyces spp.*).

Aspergillus sp. La incidencia de aspergilosis invasiva en enfermos infectados por el VIH es muy baja, debido a la generalización del tratamiento antirretroviral (TAR). Al igual que en otros enfermos inmunodeprimidos, los factores de riesgo son la existencia de neutropenia, el empleo de corticoides y sobre todo, las infecciones previas por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus. La localización habitual es la pulmonar. El diagnóstico es difícil pues el aislamiento de *Aspergillus spp* a partir de secreciones respiratorias tiene poco valor si no existe clínica, pero si hay síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares el valor del aislamiento es superior. La recogida de las distintas muestras con intervalos seriados puede diferenciar la colonización de la infección. La detección de anticuerpos no tiene utilidad. La detección de antígenos como galactomanano por una técnica de ELISA o de 1-3- β -glucano tienen valor si se realizan de forma seriada. La amplificación en cadena de la polimerasa (PCR) tiene grandes posibilidades, como en el resto de infecciones fúngicas. El diagnóstico definitivo necesita de la demostración histológica de hifas en el tejido y del aislamiento del hongo en muestras estériles. En el laboratorio, exámenes directos con KOH o tinciones como la plata-metamina y blanco de calcoflúor de muestras valorables son útiles para tener una orientación de forma rápida y aumentar el rendimiento diagnóstico.

Sporothrix schenckii. Causante de la esporotricosis. Su hábitat es el suelo y la vegetación en descomposición. Es un hongo dimórfico. Produce hifas a temperaturas entre 25 y 30°C y adopta la forma de levadura cuando se encuentra en el tejido a 37°C. Es una infección poco frecuente. La forma más común de infección es la inoculación cutánea producida por objetos punzantes contaminados y el diagnóstico clínico se ve favorecido por las lesiones típicas de la forma linfocutánea. Puesto que afecta principalmente la piel y el tejido subcutáneo, las muestras recomendadas para su diagnóstico deben ser la biopsia de piel y el material purulento. Las formas pulmonares, osteoarticulares, etc., son aún menos frecuentes pero ocurren en pacientes con inmunodepresión celular como en el sida. La muestra enviada al laboratorio de microbiología se utiliza para tinciones de plata-metamina o PAS. El cultivo a temperaturas de 25 y 37°C, es el método diagnóstico más sensible.

Histoplasma capsulatum. Hongo dimórfico endémico en diversas áreas geográficas del continente americano. En zonas de África existe una variante de la enfermedad producida por *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. Crece en su forma micelial (hongo filamentosos) en excretas de pájaros y murciélagos y la infección se produce por inhalación de conidios que se convierten en levaduras en el organismo y se diseminan por vía hematógena. En la era pre-TAR podía afectar hasta el 5% de los enfermos de sida que vivían en zonas endógenas. La terapia antirretroviral se asocia a una disminución del riesgo de histoplasmosis. Alrededor del 95% de pacientes VIH con histoplasmosis padecen la forma diseminada en la que el cultivo de médula ósea es positivo en el 75% de los casos. Las tinciones de plata y PAS son útiles en tejidos y líquidos biológicos y la de Giemsa en médula ósea. La detección de antígeno en orina tiene una alta sensibilidad y especificidad y está comercializado (ELISA) aunque a un precio elevado. Los cultivos deben procesarse con las máximas precauciones para evitar contagios. No existen PCR ni LAMP comercializadas, aunque sí caseras.

Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii. Agente productor de la coccidiomicosis. Hongo dimórfico endémico en áreas áridas del Sudeste de Estados Unidos, norte de Méjico (*C. immitis*) y zonas de Centro y Sudamérica (*C. posadasii*). La puerta de entrada habitual es la inhalación de antroconidios que al germinar producen esférulas llenas de endoconidios. En enfermos VIH con recuentos bajos de CD4, la presentación más frecuente es la neumonía difusa, semejante a la producida por *P. jirovecii*, y tiene una mortalidad cercana al 70%. Las presentaciones pulmonares focales ocurren en pacientes menos inmunodeprimidos. La forma diseminada más frecuente es la meningitis. El diagnóstico se basa en la visualización de esférulas en muestras clínicas, mediante tinciones de plata, PAS, KOH y calcoflúor. Los cultivos deben procesarse con las máximas precauciones para evitar contagios. La serología (disponible en las áreas endémicas) es muy útil para el diagnóstico y las IgG reflejan la actividad de la infección y la respuesta al tratamiento.

Blastomyces dermatitidis. Hongo dimórfico natural del medio oeste, centro y sudeste de Estados Unidos. Se han descrito casos en África, Asia, Europa y Latinoamérica. La infección ocurre por inhalación de conidios. Es una infección infrecuente en enfermos VIH, en los que produce dos formas pulmonares: localizada y diseminada que se puede presentar de forma fulminante. En el examen microscópico de esputo, biopsias, etc., se pueden observar levaduras características, grandes, con gemación única y de base ancha. De las formas miceliares obtenidas por cultivo se ha de intentar la conversión a levadura. La serología no resulta de utilidad. Los cultivos deben procesarse con las máximas precauciones.

Paracoccidioides brasiliensis. Hongo dimórfico endémico de zonas tropicales y subtropicales que se extiende por el continente sudamericano, desde México hasta Argentina. Cerca del 80% de los casos se describen en Brasil. La infección se adquiere tanto por inhalación como por inoculación traumática. No se conoce la causa, pero hay pocos casos descritos en pacientes VIH residentes en zonas endémicas. La presentación más frecuente en estos pacientes es un sín-

drome febril con hepato-esplenomegalia, adenopatías y *rash* cutáneo. El diagnóstico se basa en la observación en las muestras clínicas de levaduras con la forma característica en rueda de timón. De las formas miceliales obtenidas por cultivo debe intentarse su conversión a levadura. Los cultivos deben procesarse con las máximas precauciones.

***Talaromyces (Penicillium) marneffeii*.** Hongo dimórfico. Endémico en China y en el sudeste asiático, aunque se han descrito casos autóctonos en el este de África (Ghana, Togo, Burkina-Faso) e importados en diversos países. La infección se produce por vía pulmonar al inhalar esporas procedentes de reservorios ambientales. La infección diseminada cursa con síntomas inespecíficos como fiebre, anemia, pérdida de peso, etc. acompañados de un exantema generalizado. El diagnóstico se efectúa por aislamiento del hongo a partir de sangre, médula ósea, piel o tejidos. Forma colonias filamentosas productoras de pigmento rojizo al incubar los cultivos a 25°C y levaduras a 37°C. Mediante la tinción de Wright de médula ósea pus, etc., se pueden observar levaduras septadas redondeadas u ovoides. En cortes histológicos se usa la tinción de plata o el PAS. Los cultivos deben procesarse con las máximas precauciones..

Emergomycetes spp. Hongo dimórfico de reciente descripción responsable de la emergomicosis. Se han descrito infecciones en pacientes inmunodeprimidos en África, Europa (incluida España), Asia y Norte América. En ciertas áreas geográficas, como Sudáfrica, es la infección por hongos dimórficos que se diagnostica con mayor frecuencia. Hay cinco especies descritas: *E. pasteurianus*, *E. africanus*, *E. canadiensis*, *E. orientalis* y *E. europaeus*. Se cree que la infección se produce por inhalación de conidios generados por el hongo que está en fase micelial en el suelo. En una persona susceptible, los conidios inhalados dan lugar al crecimiento del hongo en fase de levadura y posteriormente se puede diseminar por vía hematógena vehiculizado por macrófagos. Las infecciones pulmonares y cutáneas (pápula, nódulos, úlceras) son las más frecuentes. También se ha descrito la afectación del tubo digestivo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea. El diagnóstico requiere realizar estudios anatomopatológicos (difícil de diferenciar de *H. capsulatum*) y cultivo micológico de las biopsias del tejido afectado. El cultivo debe realizarse a 25-30°C y 37°C para observar las dos morfologías del hongo. El empleo de una PCR universal (*internal transcriber spacer*) ayuda a identificar correctamente la especie aislada.

INFECCIONES POR VIRUS

M^a Ángeles Marcos

Citomegalovirus

El diagnóstico clínico de las infecciones por citomegalovirus (CMV) debe apoyarse en las pruebas de laboratorio. En los pacientes VIH, la utilización de estas pruebas debe estar orientada al diagnóstico y la monitorización de las infecciones clínicamente relevantes, lo que se conoce como enfermedad por CMV (ECMV). La introducción del tratamiento antirretroviral ha cam-

biado radicalmente la incidencia de la ECMV, y como consecuencia, la utilidad de los métodos virológicos. Gran parte de la experiencia procede de la era pre-tratamiento antirretroviral, por lo que la interpretación de las pruebas debe extrapolarse prudentemente a la nueva situación.

Muestras para diagnóstico. Cualquier muestra biológica según la sospecha clínica del paciente puede utilizarse para el diagnóstico de la infección por CMV. La indicación correcta de la prueba, la selección de la muestra apropiada y su transporte rápido son cruciales. Para frotis y biopsias es conveniente utilizar medio de transporte especial para virus. Cuando se utiliza plasma para técnicas moleculares, esta se debe recoger en un tubo con EDTA. Es preferible refrigerar las muestras a 4° C. Cuando el tiempo de procesamiento es superior a 48 horas, congelar a -20° C y si se va a realizar cultivo celular a -80° C.

Técnicas diagnósticas. 1) Diagnóstico serológico. Carece por completo de interés en este contexto diagnóstico. 2) Detección directa del virus o de sus antígenos. La sensibilidad de las tinciones convencionales (cuerpos de inclusión típicos) o inmunohistoquímicas es insuficiente, pero el valor predictivo positivo de enfermedad focal es muy alto y siguen siendo el método de referencia de la afectación digestiva. La detección en muestras respiratorias de vías bajas (LBA) en pacientes con infección VIH no controlada no establece el diagnóstico de neumonitis pues la excreción asintomática es frecuente. La prueba de antigenemia pp65, que se utilizó durante mucho tiempo como medida indirecta de la carga vírica, ha quedado relegada por los métodos cuantitativos moleculares (PCR real time). 3) Cultivo. Los métodos de cultivo en líneas semicontinuas de fibroblastos (MRC5), tienen interés como soporte a la investigación (p. ej, para estudios moleculares de caracterización y resistencia), pero su utilidad para el diagnóstico de la infección por CMV es residual. 4) Técnicas moleculares. Han desplazado al resto de métodos. La técnica más utilizada para el diagnóstico de la infección por CMV es la PCR a tiempo real debido a su alta sensibilidad y especificidad; además nos proporciona una cuantificación o carga viral lo cual es fundamental para el diagnóstico y monitorización. Actualmente, la utilización de las técnicas de PCR a tiempo real en biopsias pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico de enfermedad por CMV. Los métodos de secuenciación tras amplificación son la referencia actual para la detección de mutaciones de resistencia en los genes UL97 (ganciclovir), UL54 (ganciclovir, foscarnet y cidofovir), UL56 (letermovir).

Valoración de los resultados. En el contexto de los pacientes VIH, el objetivo a perseguir es el diagnóstico y monitorización de la ECMV, y diferenciar ésta de la infección o excreción asintomática de este virus. En la monitorización del paciente, la muestra habitualmente utilizada es el plasma (ADNemia). Debido a la gran variabilidad de resultados dependiendo de la metodología utilizada, es conveniente validar la técnica a implementar con el Standard Internacional de la OMS. Cuando existe enfermedad gastrointestinal o de vías respiratorias inferiores, la ADNemia puede ser indetectable o muy baja. Ante la sospecha de enfermedad es preferible realizar PCR cuantitativa en tejido o lavado broncoalveolar aunque son necesarios más estudios para estandarizar la técnica y definir puntos de corte que ayuden en la interpretación de los resultados. En la enfermedad del sistema nervioso central, la detección de CMV ADN en LCR probablemente es indicativo de enfermedad. El diagnóstico de retinitis generalmente se basa en el examen oftalmológico, sin embargo, una PCR cuantitativa positiva en humor vítreo puede guiar el diag-

nóstico. Generalmente se observa un paralelismo entre la cifra de la carga vírica y la intensidad de las manifestaciones, por lo que puede utilizarse también para la monitorización del tratamiento. En este caso, el objetivo debe ser la negativización de la carga vírica, aunque a veces puede ser difícil conseguirlo. El mantenimiento de valores persistentes y elevados, o su repunte brusco, pueden indicar la selección de mutantes resistentes y por tanto será necesario realizar pruebas de resistencia, aunque sólo en una parte de situaciones se demuestra la presencia de mutaciones asociadas.

Virus del herpes simple y varicela zóster

El diagnóstico de las infecciones por los virus herpes simple (VHS) 1 y 2 y varicela zóster (VVZ) en ocasiones se basa en criterios clínicos. Sin embargo, es necesario hacer un diagnóstico microbiológico para confirmar la etiología, fundamentalmente en los casos graves o de presentación atípica.

Muestras para diagnóstico. Cualquier muestra biológica según la sospecha clínica del paciente.

Técnicas diagnósticas. 1) Serología. La detección de anticuerpos anti-VHS y anti-VVZ carece de interés en estos pacientes. 2) Cultivo. El VHS crece en líneas semicontinuas de fibroblastos (MRC5) y puede ser útil en lesiones cutáneas en aquellos laboratorios que presentan la infraestructura para realizar estas técnicas. Con la variante shell vial pueden obtenerse buenos resultados en 24-48 h. 3) Pruebas moleculares. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, fundamentalmente de PCR a tiempo real, son las técnicas de elección. Se pueden utilizar en cualquier tipo de muestra biológica, presentan alta sensibilidad y especificidad y se puede obtener un resultado en 1 a 4 horas. Actualmente existen técnicas de PCR múltiple que permiten estudiar varios agentes etiológicos de manera simultánea.

Otros herpesvirus

Los virus de Epstein Barr (VEB) y el herpesvirus 8 (VHH8) son reconocidos patógenos en los pacientes con infección por VIH. El diagnóstico microbiológico es difícil y debe complementarse con la clínica y otras exploraciones complementarias ya que la infección activa no siempre implica enfermedad atribuible a estos virus.

Muestras para diagnóstico. Cualquier muestra biológica según la sospecha clínica del paciente.

Técnicas diagnósticas. 1) Serología. La utilidad para el diagnóstico de la infección por VEB es prácticamente nula. En el caso del VHH8, la serología es importante en la identificación de pacientes con riesgo (por exposición previa). Se suelen utilizar el estudio de IgG frente al antígeno latente (LANA1) y sobre todo de IgG frente a antígenos líticos. 2) Métodos moleculares. Las técnicas de PCR a tiempo real constituyen los métodos de elección en el diagnóstico y monitorización, ya que la determinación en plasma o sangre total son de gran utilidad en la evolución del paciente y en la respuesta al tratamiento. 3) La confirmación histopatológica es fundamental en el diagnóstico de confirmación en la enfermedad por VEB y VHH8.

Papilomavirus

La infección por el VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por los papilomavirus humanos (VPH), incluso en pacientes con tratamiento antirretroviral. Se han descrito más de 200 genotipos diferentes de VPH, los cuales se han categorizado según el riesgo oncogénico. Los genotipos de bajo riesgo oncogénico causan lesiones anogenitales generalmente benignas y los de alto riesgo causan lesiones displásicas, precursoras directas de tumores sobre todo en cérvix, ano y orofaringe. Por lo tanto, el diagnóstico y tipificación virológicos son de gran importancia para el manejo de estos pacientes.

Muestra para diagnóstico. Biopsias y frotis de lesiones sospechosas (anogenitales, faríngeas, mucocutáneas). En el caso de frotis, se debe asegurar la celularidad, ya que el resultado dependerá de la calidad de la muestra.

Técnicas diagnósticas. 1) Serología. Carece totalmente de utilidad. 2) Pruebas moleculares. Son la principal herramienta diagnóstica tanto en el cribado como en el diagnóstico. Hoy en día existe una gran variedad de estas técnicas, sin embargo, hay que asegurar su validación clínica antes de utilizarlas.

Unos métodos se basan en la detección de ADN y otros a la detección de ARNm de los oncogenes E6/E7 del VPH. Unas técnicas están dirigidas al cribado de los VPH carcinogénicos sin especificar el tipo específico de VPH, otras diferencian los genotipos de alto riesgo (VPH 16 y VPH18) e identifica de manera genérica al resto de genotipos y otras permiten una tipificación más amplia que incluye a los genotipos más frecuentes.

Poliovirus: virus JC

El tratamiento antirretroviral ha cambiado radicalmente la frecuencia, presentación clínica y diagnóstico de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El pronóstico sigue siendo malo, a veces incluso en presencia de de tratamiento antirretroviral.

Muestras para diagnóstico. Sólo son útiles las muestras de LCR y las biopsias cerebrales.

Técnicas diagnósticas. 1) Serología. Carece totalmente de utilidad. 2) El diagnóstico presuntivo es clínico, junto con pruebas de imagen. La confirmación se realiza mediante la detección de ADN del virus JC con técnicas de PCR generalmente a tiempo real en LCR.

Las tinciones con monoclonales pueden complementar el examen histopatológico convencional, muy característico.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Fernando Alcaide

El diagnóstico de tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH puede resultar difícil, ya que, además de las múltiples presentaciones clínicas y radiológicas atípicas, así como la posible negatividad en la reacción cutánea al PPD o mediante IGRAs (detección de interferon γ), se

unen las dificultades del diagnóstico microbiológico precoz, al ser la baciloscopia menos sensible en estos pacientes que en los no infectados por el VIH. Por otro lado, la aparición de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos antituberculosos es un hecho fundamental en estos pacientes debido al bajo nivel de cumplimiento del tratamiento, la posible malabsorción y la significativa interacción entre los inhibidores de la proteasa y las rifamicinas.

Además de las infecciones por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium bovis*) son también frecuentes en los pacientes con SIDA las causadas por micobacterias no tuberculosas (MNT). De ellas, las micobacterias del complejo *M. avium-intracellulare* constituyen el grupo patógeno más importante, donde la infección diseminada por dicho complejo ha sido una de las infecciones oportunistas más frecuentes en estos pacientes. Sin embargo, la introducción de las terapias triples del VIH ha contribuido a un descenso notable de estos aislamientos. Otras MNT, aisladas en pacientes con gran deterioro de la inmunidad son: micobacterias de crecimiento rápido (p.e. *M. fortuitum*, *M. abscessus*), *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium haemophilum*, etc.

Recogida y transporte de muestras

Las muestras remitidas al laboratorio deben recogerse si es posible, antes del inicio del tratamiento antimicobacteriano. No utilizar fijadores ni sustancias conservantes. Tampoco es recomendable emplear escobillones, hisopos o torundas de algodón. El procesamiento de la muestra debe ser inmediato; de lo contrario, debe guardarse en frigorífico (4°C) hasta dicho momento, salvo los hemocultivos que deben conservarse en estufa.

Muestras respiratorias. El esputo simple o espontáneo es la muestra más frecuente, y se debe recoger por las mañanas y en ayunas. Son recomendables tres muestras de 5-10 mL, recogidas en días consecutivos. En caso de no conseguir una expectoración espontánea será necesario inducir el esputo por medio de aerosoles salinos. Aunque el esputo hemoptoico pueda ser clínicamente orientativo, la sangre del mismo puede interferir el rendimiento de las técnicas diagnósticas.

De las muestras obtenidas por técnicas broncoscópicas (broncoaspirado, lavado broncoalveolar y cepillado bronquial con catéter telescopado) se deben enviar al menos 5 mL para su procesamiento, y de las biopsias respiratorias, tanto las bronquiales como las transbronquiales, pulmonares, pleurales y otras, se precisa un mínimo de 1 g de tejido. El aspirado gástrico, es una buena muestra que se obtendrá por la mañana procesándose lo antes posible. En caso de no procesarse en las 4 horas siguientes a su recogida es conveniente neutralizarlo con carbonato sódico.

Sangre. Se recomiendan las técnicas de lisis-centrifugación (*Isolator system*) y sistemas automatizados no radiométricos. Si la sangre precisa ser transportada antes de su cultivo, debe evitarse su coagulación mediante polianetolsulfonato sódico (SPS) o heparina, pero no se debe utilizar EDTA.

Tejidos (biopsias) y líquidos estériles (articular, peritoneal, pleural, pericárdico, etc.). Para evitar la deshidratación de las muestras biópsicas deben enviarse al laboratorio en suero fisiológico o bien, en medio líquido 7H9 de Middlebrook. Las muestras de médula ósea se obtendrán y procesarán como si de un hemocultivo se tratara. De los líquidos estériles siempre debe recogerse el mayor volumen posible debido al bajo número de bacilos presente en ellos.

Orina. Se recoge la muestra a primera hora de la mañana obtenida por micción espontánea, sonda urinaria o punción suprapúbica, siguiendo las mismas precauciones que en la obtención de cualquier urocultivo. Es aconsejable recoger tres muestras (mínimo de 40 mL) durante tres días consecutivos.

Heces. Se recomienda el estudio de tres muestras obteniendo al menos 1 g de cada una y el procesamiento inmediato.

Selección de las muestras

Depende en gran medida de la sintomatología del paciente y de su enfermedad de base, así como del centro sanitario y la infraestructura disponible.

La sospecha de infección diseminada por micobacterias requiere el cultivo de muestras de territorios estériles. La sangre es la mejor muestra para su detección. En la actualidad no hay consenso sobre el número de hemocultivos requerido para el diagnóstico. Un solo hemocultivo tiene una sensibilidad del 90-95%. No obstante, parece razonable repetir el cultivo tras 1 ó 2 semanas si persiste la sospecha clínica de infección diseminada. Tras la sangre, la médula ósea es la muestra de mayor rendimiento. Su obtención para otros posibles diagnósticos debe acompañarse siempre de la búsqueda de micobacterias. Los laboratorios que no puedan procesar estas muestras pueden optar por enviarlas a su centro de referencia o bien tomar muestras biópsicas de ganglios linfáticos, bazo e hígado, fundamentalmente.

Aunque el cultivo de muestras respiratorias es primordial para el diagnóstico de tuberculosis, su utilización, al igual que las muestras digestivas (heces) para el complejo *M. avium-intracellulare*, es mucho más controvertido, al poderse tratar tan sólo de una colonización. Por ello, no se recomienda el cultivo sistemático e indiscriminado de cribado de heces y muestras respiratorias en pacientes VIH seropositivos.

Técnicas diagnósticas

Microscopía. Se utilizan técnicas de tinción que ponen de manifiesto la característica ácido-alcohol resistencia de las micobacterias, como la de Ziehl-Neelsen o la variante fluorescente con auramina-rodamina. Estas técnicas son sencillas, rápidas y económicas. Presentan una sensibilidad inferior a la de los cultivos. Los factores que determinan este hecho son: a) el tipo de muestra clínica (las muestras de origen respiratorio son las de mayor rentabilidad, seguidas de las muestras hísticas); b) la concentración de bacilos en la muestra (para que una tinción sea

positiva debe contener al menos de 5.000 a 10.000 bacilos por mL de muestra); c) el tipo de tinción realizado (la tinción de auramina es algo más sensible que la de Ziehl-Neelsen), y d) la especie micobacteriana presente (las MNT son detectadas con menor frecuencia y con mayor dificultad que *M. tuberculosis*, que oscila entre un 20 y un 80%).

La especificidad del examen directo de la muestra es muy elevada. Los resultados falsamente positivos (tinción positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes, con cultivo negativo) se deben por lo general a muestras de pacientes en tratamiento antimicobacteriano o bien a una descontaminación enérgica de las muestras en el laboratorio. Estas técnicas, por sus características, deben aplicarse sistemáticamente sobre cualquier muestra clínica en la que sea preciso descartar estos patógenos, con la excepción de la sangre.

Procesamiento y cultivo. Para la recuperación óptima de las micobacterias de muestras clínicas, es necesario emplear métodos que liberen los bacilos de los líquidos corporales (digestión), eliminen la flora acompañante (descontaminación) y concentren los microorganismos (centrifugación). La mayoría de los laboratorios utilizan una combinación de un medio sólido (Löwenstein-Jensen o Agar 7H10 y 7H11 de Middlebrook) y uno líquido.

Los medios sólidos permiten observar la morfología de las colonias y detectar los cultivos mixtos. Dentro de los medios líquidos, existen diversos sistemas en la actualidad, que obtienen una gran versatilidad, automatización, índices de recuperación y tiempos de detección excelentes.

Identificación. Los métodos tradicionales de identificación de micobacterias están basados en el tiempo de crecimiento, en aspectos morfológicos de las colonias y en diferentes pruebas bioquímicas, pero el lento crecimiento de estos microorganismos y los problemas técnicos retrasan semanas la identificación definitiva, e incluso algunas especies no pueden llegar a ser identificadas.

En la actualidad, el complejo *M. tuberculosis* se puede identificar de forma rápida y específica a partir de cultivo mediante una prueba inmunocromatográfica que detecta el antígeno MPT64 en pocos minutos. Para el resto de especies micobacterianas, la alternativa más utilizada ha sido la identificación genotípica basada en la amplificación de secuencias de ADN específicas y un posterior análisis post-amplificación mediante hibridación en fase sólida (técnicas de LiPA), o la secuenciación de diversas dianas (16S rARN, hsp65 y rpoB). También se están utilizando técnicas de PCR en tiempo real para el complejo *M. tuberculosis*, complejo *M. avium-intracellulare* y *M. kansasii*. Más recientemente, el estudio de los perfiles proteicos mediante espectrometría de masas, como el MALDI-TOF, ofrece rapidez y gran especificidad con una excelente relación coste/beneficio que la ha convertido en la primera opción diagnóstica en las MNT.

La detección directa en muestras clínicas del complejo *M. tuberculosis* es posible mediante diversos sistemas comerciales basados en técnicas de amplificación genómica. Entre ellas existen sistemas integrados de PCR a tiempo real que son rápidos, específicos y bastante sensibles, que en menos de 2 horas detectan el complejo *M. tuberculosis* y las mutaciones relacionadas con la resistencia a la rifampicina (multirresistencia), tanto en muestras respiratorias como extrarrespiratorias. No obstante, la mayor rentabilidad de esta metodología se logra en pacientes con una elevada sospecha clínica de padecer tuberculosis.

Pruebas de sensibilidad a los fármacos

Los diversos organismos internacionales, incluida la OMS, aconsejan la realización del estudio de resistencias a los fármacos de primera línea, en todos los aislamientos iniciales en pacientes infectados por el VIH.

Las pruebas de sensibilidad a los fármacos se llevan a cabo, fundamentalmente, en laboratorios de referencia y con una amplia experiencia. Aunque existen diversos métodos de sensibilidad, los mejor aceptados y estandarizados en *M. tuberculosis* se basan en un agar dilución modificado (método de las proporciones) y sus variantes con los nuevos sistemas automatizados (MGIT 960 y VersaTREK). Estos últimos han mostrado ser rápidos y con una buena correlación con el método de las proporciones en agar. Por otro lado, las técnicas moleculares pueden ofrecer una alternativa rápida a los métodos fenotípicos convencionales en pacientes nuevos con una elevada sospecha de padecer tuberculosis resistente a los fármacos. En la actualidad existen métodos comerciales, con un buen rendimiento, especialmente para la rifampicina (detección de multiresistencia) y un acortamiento en el tiempo de obtención de resultados.

INFECCIONES POR TREPONEMAS: *Treponema pallidum* (SÍFILIS)

M.^a Ángeles Domínguez

Las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la sífilis se agrupan en dos categorías: pruebas directas sobre lesiones cutáneas o mucosas (sugestivas de sífilis primaria) mediante microscopía o técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (como *Polimerase Chain Reaction* o PCR) y pruebas indirectas basadas en estudios serológicos.

Recogida de muestras

Lesiones en las áreas genital y anorrectal, típicas (pápulas y úlceras aisladas, indoloras) o atípicas (múltiples o dolorosas), obligan a descartar el diagnóstico de sífilis. También lesiones extragenitales induradas y de naturaleza crónica, pueden ser en circunstancias apropiadas, sugestivas de sífilis.

Antes del examen, las costras o detritus deben eliminarse con solución salina no bacteriostática. La muestra debe recogerse del fluido seroso desprendido de la lesión. Para su examen microscópico se recogerá en un portaobjetos. Para PCR se utilizará una torunda compatible con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. No es aconsejable realizar el examen microscópico directo sobre lesiones de la cavidad oral ni anal, pues la presencia de treponemas saprófitos en esta área puede originar un diagnóstico erróneo.

Biopsias de tejidos o ganglios afectados podrían poner de manifiesto la presencia de treponemas mediante PCR, si exámenes menos cruentos dan repetidamente resultados negativos. Las pruebas serológicas se llevan a cabo en el suero obtenido a partir de un pequeño volumen de sangre. Las pruebas de detección de anticuerpos también pueden aplicarse en LCR para el diagnóstico de neurosífilis.

Técnicas diagnósticas

Técnicas de microscopía. El examen en campo oscuro de lesiones cutáneas o mucosas ha sido el diagnóstico de referencia en el pasado. Sin embargo, es una técnica cuyo resultado es subjetivo, debe realizarse por personal experto y aunque es lo suficientemente específica para iniciar el tratamiento en caso de que fuese positivo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de sífilis.

Amplificación por PCR o técnica similar. La detección por PCR de *T. pallidum* es posible en sífilis primaria y secundaria. La sensibilidad de la PCR en muestras de úlceras y lesiones cutáneas u otros tejidos afectados por la infección es superior a la observada en muestras de líquido cefalorraquídeo. En sangre, la sensibilidad es muy baja y no se recomienda. Debe utilizarse un método que haya sido validado convenientemente y que se utilice con los controles de calidad necesarios.

Pruebas serológicas. La producción de anticuerpos en respuesta a la infección por *T. pallidum* empieza en la fase primaria, se incrementa en la sífilis secundaria y disminuye durante las fases de latencia. La detección de anticuerpos específicos se produce entre 7 y 15 días tras la aparición del chancro y es el único método diagnóstico de la sífilis latente y terciaria.

Existen dos tipos de pruebas serológicas: las no treponémicas y las treponémicas. Pruebas no treponémicas. Las más utilizadas son el VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y la prueba de reagina plasmática rápida (RPR). Se emplea un antígeno (cardiolipina-lecitina-colesterol) para demostrar la existencia de anticuerpos no treponémicos antilipoides IgG/IgM en suero y LCR, son por ello pruebas poco específicas. Son pruebas cuantitativas y constituyen buenos marcadores de la infección antilipoides IgG/IgM en suero y LCR. Constituyen buenos marcadores de la infección en su fase aguda y son de utilidad en el control de la respuesta al tratamiento en pacientes con inmunidad intacta. En pacientes tratados durante la sífilis primaria estas pruebas llegan a negativizarse en un periodo de tiempo variable. Un aumento del título de anticuerpos en las pruebas no treponémicas durante el tratamiento indica fallo terapéutico o reinfección. Pruebas treponémicas: Estas pruebas se usan generalmente para confirmar la reactividad de una prueba no treponémica y en la sospecha de sífilis tardía o terciaria con reacción no treponémica negativa. No sirven para la monitorización de la respuesta al tratamiento o para el diagnóstico de reinfección puesto que un elevado porcentaje de los individuos expuestos presentará resultados positivos durante toda su vida. No existe correlación entre los títulos obtenidos y la evolución de la enfermedad. Las pruebas disponibles en este grupo son: 1) Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS). Consiste en una inmunofluorescencia indirecta utilizando como antígeno *T. pallidum*. 2) Prueba de hemaglutinación/aglutinación en partículas de *T. pallidum* (TPHA/TPPA). Se trata de una técnica de aglutinación pasiva en la que el antígeno lo constituyen hematíes o partículas sensibilizadas con un extracto antigénico de *T. pallidum*. 3) Pruebas tipo enzima-inmunoensayo o prueba quimioluminiscente (EIA o CLIA) en las que se utilizan antígenos recombinantes específicos de *T. pallidum* para la detección de anticuerpos. La sensibilidad de estas pruebas unida a la posibilidad de automatización ha hecho que se utilicen como pruebas de cribado en el diagnóstico de sífilis.

En caso de positividad del EIA o CLIA, es necesario completar el estudio mediante una prueba no treponémica (VDRL o RPR) para la confirmación de enfermedad activa. Los pacientes que demuestren resultados discordantes (EIA positivo, prueba no treponémica negativa) deben estudiarse mediante una prueba treponémica adicional, preferentemente TPPA

Pruebas rápidas (Point of Care, POC). Son pruebas de inmunocromatografía para la detección de anticuerpos treponémicos y no treponémicos, que pueden realizarse con sangre obtenida tras punción digital. Tienen una sensibilidad variable, en función del formato. Pero son extremadamente útiles para el diagnóstico de campo, permitiendo el cribado y el tratamiento cuando no hay un laboratorio cercano.

Interpretación serológica

Aunque la infección por el VIH no modifica las indicaciones e interpretaciones de los resultados serológicos, las características inmunológicas de este tipo de pacientes hacen que los falsos positivos en las pruebas no treponémicas sean más frecuentes que en la población general. Por otra parte, pacientes con inmunodepresión grave pueden generar resultados falsamente negativos o retraso en la aparición de respuesta serológica, incluso en las pruebas específicas. Todo ello hace que el análisis de los resultados serológicos deba ser extremadamente cauteloso en este tipo de pacientes y deba realizarse siempre en relación con la situación clínica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Álvarez-Martínez M J, Belhassen-García M, Flores-Chavez MD, Pérez de Ayala A, Sulleiro E. 2020. 69. Diagnóstico de parasitosis importadas en España. Álvarez-Martínez M J (coordinadora). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cencenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2020.
2. Opportunistic invasive mycoses in AIDS: Cryptococcosis, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, and Talaromycosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2017 Aug 22;19(10):36. doi: 10.1007/s11908-017-0592-7.
3. Eklund C, Forslund O, Wallin K-L. et al. Continuing global improvement in human papillomavirus DNA genotypes services: the 2013 and 2014 HPV labNet International proficiency studies. *J Clin Virol* 2018; 101: 74-85
4. Westall GP, Michaelides A, Williams TJ, et al. Human cytomegalovirus load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid: a longitudinal study of lung transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 190 (6):1076-83.
5. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, Novak SM, Rowlinson MC, Salfinger M, Somoskövi A, Warshauer DM, Wilson ML. Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2): e00038-17. doi: 10.1128/CMR.00038-17.
6. Satyaputra R, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The laboratory diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 2021; 59:e00100-21

Capítulo 15

Profilaxis y tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes adultos con infección por el VIH

Juan Manuel Tiraboschi, Maria Saumoy, Jorge A Benetucci,
Pedro Cahn, Marcelo Corti, Claudia Frola, Daniel Podzamczar

Profilaxis primaria de las infecciones más frecuentes

Comentarios

Inmunización en pacientes adultos infectados por VIH

Comentarios

Recomendaciones para viajeros infectados por VIH

Tratamiento y profilaxis secundaria de las infecciones más frecuentes

Tratamiento de infecciones endémicas de Latinoamérica

Profilaxis de infecciones endémicas de Latinoamérica

Suspensión de las pautas de profilaxis en pacientes que recuperan la inmunidad

Tipos de aislamiento

COMENTARIOS

La profilaxis primaria de las infecciones oportunistas es una de las estrategias más importantes en el manejo de los pacientes infectados por VIH y se ha usado de forma sistemática en los últimos 25 años en pacientes severamente inmunodeprimidos según las recomendaciones vigentes. La aparición de tratamientos antirretrovirales potentes ha conseguido mejorar parcialmente la inmunodepresión de muchos de estos pacientes y reducir de forma notable la incidencia de la mayoría de las infecciones oportunistas. Numerosos estudios indican que ciertas pautas de profilaxis primaria pueden suspenderse en pacientes que consiguen una recuperación parcial del recuento de CD4 por encima de los niveles «de riesgo» y la estrategia de prevención de las infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos está cambiando de forma sustancial. No obstante, hasta que el TAR logre sus efectos, o en aquellos pacientes que no toleren o no respondan al mismo, las recomendaciones son las mismas que las previas a la era TAR.

Pneumocystis jiroveci

Trimetoprim-Sulfametoxazol (cotrimoxazol, TMP-SMZ, Septrin® o Septrin Forte®) es el fármaco de elección y se ha mostrado más eficaz que la pentamidina en aerosol, aún con dosis muy bajas (80/400 mg/día) y sobre todo en pacientes con CD4 por debajo de 100 céls/ μ L. Desde hace años se ha generalizado el uso de una pauta intermitente (3 días por semana) por su comodidad y eficacia. En pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas al TMP-SMZ se puede intentar una pauta de desensibilización.

Como régimen alternativo debe considerarse la dapsona o dapsona/pirimetamina. Existe amplia experiencia con la administración de pentamidina en aerosol; la dosis más utilizada es 300 mg al mes, una ampolla de isotianato de pentamidina disuelta en 6 ml de agua, con un nebulizador Respigard II (Marquest, Englewood, CO) o Ultraneb 99® (DeVilbiss, Arcueil, Francia), aunque también es útil en dosis de 60 mg cada 15 días con un nebulizador ultrasónico Fisoneb® (Fisons Corp., Rochester, Nueva York).

Atovacuona se ha mostrado tan efectiva como la dapsona o la pentamidina en la prevención de la neumonía por *P. jiroveci*, pero es mucho más cara.

En embarazadas se puede administrar TMP-SMZ, aunque durante el primer trimestre algunos autores sugieren interrumpir la profilaxis. Otras opciones son pentamidina en aerosol por su baja absorción sistémica, o dapsona.

Pirimetamina se ha asociado con defectos en la organogénesis y los datos clínicos son muy limitados por lo que se debería utilizar con precaución. El uso de sulfadiacina hasta el momento del parto puede incrementar el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal y *kernicterus*.

En relación a la retirada de la profilaxis primaria, se publicó un estudio multicéntrico europeo (Cohorte COHERE) que incluyó datos de más de 23.000 pacientes, donde se vió que la incidencia de la PCP en pacientes con recuentos de CD4 > 100 cél/ μ L y control virológico bajo tratamiento antirretroviral, fue menor, independientemente de la profilaxis. Más recientemente, se ha publicado una revisión que reafirma estos datos. En ambos casos, los autores sugieren la suspensión de la profilaxis primaria en aquellos pacientes con supresión virológica y recuentos de CD4 > 100 cél/ μ L.

Aquellos pacientes que reciben pirimetamina/sulfadiacina como tratamiento de toxoplasmosis no requieren profilaxis adicional para PCP.

Toxoplasma gondii

Al igual que en la neumonía por *P. jiroveci*, TMP-SMZ es el fármaco de elección, por ello se utiliza para la profilaxis simultánea de ambas infecciones. Dapsona-pirimetamina es, nuevamente, una buena alternativa. Hay menos experiencia con otros fármacos con actividad antitoxoplasma como atovacuona con o sin pirimetamina, claritromicina o azitromicina. Para la profilaxis en embarazadas, ver párrafo en *P. jiroveci*.

La respuesta inmune específica frente a *Toxoplasma gondii* después del inicio del TARGA se

estabiliza y se mantiene una vez alcanzada la cifra de $CD4 > 200$, por lo que apoya la suspensión de la profilaxis una vez alcanzada dicha cifra.

Leishmania infantum

No se recomienda profilaxis primaria para esta infección.

Cryptococcus neoformans

Algunos autores recomiendan realizar punción lumbar y descartar compromiso del SNC en pacientes con Ag criptococo positivo en plasma, especialmente en aquellos con $CD4 < 100$ cél/ μ L. La escasa incidencia de esta infección, el probable aumento de resistencias y su coste elevado han hecho que no se recomiende profilaxis primaria para esta infección en España.

Citomegalovirus

A pesar de que existen datos de eficacia con ganciclovir oral para la profilaxis primaria del CMV, esta no se recomienda de forma rutinaria. Dado que la introducción del TARGA ha sido el factor más determinante en la reducción de la incidencia de enfermedad por CMV, la mejoría de la inmunidad tras su inicio es la mejor estrategia. Aunque se ha planteado la posibilidad de profilaxis en los primeros meses de tratamiento antirretroviral en pacientes con riesgo elevado (antigenemia CMV+ o PCR+ y $CD4 < 50/\mu$ L) o bien iniciar un tratamiento anticipado (*pre-emptive therapy*), sobre todo cuando la PCR es muy elevada, un estudio reciente no encontró beneficio clínico del tratamiento anticipado, comparado con placebo en los pacientes que ya están recibiendo TARGA. Algunos autores aconsejan, en pacientes con $CD4 < 50/\mu$ L y serología positiva para CMV, detectar precozmente la enfermedad realizando controles oftalmológicos periódicos durante los 3-4 primeros meses tras inicio del TARGA.

Herpes Varicela-zóster

Tras un contacto reciente en pacientes susceptibles puede administrarse VZIG (es necesario pedirla como medicación extranjera con carácter urgente, generalmente difícil de conseguir antes de 24 h). Si no es posible obtenerla puede administrarse Ig inespecífica (100-200 mg/kg de peso) por vía intravenosa. Aún faltan datos sobre la eficacia del inicio precoz de aciclovir en estos casos.

Mycobacterium tuberculosis

En primer lugar ha de evaluarse el riesgo de tuberculosis realizando la reacción de Mantoux tras la primera visita y luego en forma anual o al menos periódicamente si los $CD4$ superan los 200 células/ μ L. La realización concomitante de tests que se basan en la liberación de interferón- γ

(Quantiferón y T-SPOT) mejoran la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de infección latente tuberculosa (TILT). Se recomienda iniciar tratamiento (TILT) con las pautas detalladas en la tabla, en pacientes PPD positivo (≥ 5 mm de induración), en aquellos con un PPD positivo anterior y que nunca realizaron TILT así como en contactos estrechos de casos bacilíferos independiente del PPD. Antes del inicio de TILT es fundamental descartar tuberculosis activa, dada la posibilidad de presentación de formas poco sintomáticas de tuberculosis en estos pacientes. La asociación rifampicina-piracinamida (R-P) para la TILT no está recomendada por la existencia de casos comunicados de hepatotoxicidad grave con esta pauta. Se recomienda realizar supervisión directa en caso de pautas intermitentes. Se debe ajustar la dosis de metadona en pacientes que reciben rifampicina.

La asociación de rifapentina una vez a la semana más isoniacida una vez a la semana más piridoxina durante 3 meses ha pasado a ser la pauta preferente para el tratamiento de la TILT, en las guías americanas. En dos estudios randomizados, rifapentina más isoniacida una vez a la semana durante 12 semanas demostró similar eficacia y tolerabilidad que 6 a 9 meses de isoniacida una vez al día. En el momento de la redacción de estas guías, rifapentina no está disponible en España así como en algunos países de Latinoamérica.

Mycobacterium avium-intracellulare

Nunca se ha utilizado de forma habitual en nuestro medio debido a la baja incidencia de la infección por *Mycobacterium avium-intracellulare*, aun antes de la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR).

INMUNIZACIÓN EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR VIH

A medida que se produce el deterioro progresivo de la inmunidad tanto celular como humoral, disminuye la capacidad de producir anticuerpos específicos después de una infección o bien como respuesta a cualquier inmunización. Por ello, es importante que las vacunaciones se lleven a cabo lo antes posible en el curso de la infección por VIH.

Los pacientes con $CD4 < 300$ células/mm³ muestran una menor respuesta a la vacunación antigripal, hepatitis B y hepatitis A. En el caso de la vacuna antineumocócica (en la tabla se describen las vacunas disponibles) se puede ofrecer a pacientes independientemente del recuento de CD4, aunque probablemente su eficacia es menor en este colectivo. En todo caso se aconseja repetirla a los 5 años o antes si la cifra de CD4 ha aumentado por encima de dicho valor. En pacientes con inmunodepresión severa se podría postponer la inmunización hasta la recuperación inmune con TAR. Las vacunas con gérmenes vivos en general están contraindicadas en pacientes con $CD4 < 200$ células/mm³.

La estimulación antigénica que producen las vacunas puede inducir a una replicación del VIH causando un aumento de la carga viral en sangre. Este suele ser transitorio y no parece tener ninguna implicación pronóstica en la progresión de la infección por VIH.

RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS INFECTADOS POR VIH

Es necesario informarse si existe restricción o es necesario algún documento para la entrada al país de destino. Se puede llevar a cabo en la embajada o consulado o a través de internet (www.hivtravel.org; www.aidsmap.com/en/docs/)

Aspectos que hay que considerar antes del viaje: 1. Valoración del estado inmunitario actual del paciente. Determinación de CD4. 2. Identificación de la prevalencia de las enfermedades infecciosas de riesgo para estos pacientes en los países de destino. Desaconsejar los viajes a lugares de especial riesgo o con infraestructura sanitaria pobremente desarrollada.

Recomendaciones generales: 1. Rechazar comida o bebidas que puedan estar contaminadas, sobre todo huevos, carne o pescado crudos o semicrudos; frutas sin pelar y verduras crudas; helados y agua no embotellada, leche no pasteurizada y productos derivados. 2. Reducir el contacto con artrópodos vectores, especialmente en países tropicales o en vías de desarrollo: utilizar repelentes de insectos (Relec®, Goibi Xtreme®, Autan Activo®) y evitar los lugares donde estos son frecuentes (lagos, ríos). Evitar el contacto con animales. No andar descalzo. Evitar bañarse en lagos y ríos. 3. Instruir al paciente sobre la detección precoz de los síntomas de las principales infecciones oportunistas. Es conveniente conocer algún centro médico con experiencia en la atención de pacientes infectados por VIH. 4. Prever el consumo de los medicamentos que toma habitualmente el paciente durante el viaje. 5. Vacunación o tratamiento preventivo según el itinerario y las actividades previstas por el paciente. 6. Comprobar las inmunizaciones habituales aconsejadas, y en caso necesario completarlas. En la tabla se describen las recomendaciones sobre vacunas en pacientes adultos infectados por el VIH, que se administrarán en función la zona de destino

Quimioprofilaxis para viajeros

Diarrea del viajero. No se aconseja quimioprofilaxis. Se recomienda tratamiento empírico de inicio precoz, con ciprofloxacino (500 mg/12 h) durante 3-7 días. En el sudeste asiático es mejor la azitromicina (500 mg/día) por la elevada resistencia a quinolonas.

Paludismo. La quimioprofilaxis de la malaria en pacientes infectados por VIH sigue en general las mismas recomendaciones que en seronegativos. Los fármacos más empleados en la quimioprofilaxis son la atovacuona/proguanil, la mefloquina y la doxiciclina. Cabe destacar la potencial interacción entre estos fármacos antipalúdicos y los fármacos antirretrovirales, aunque existe poca información sobre su repersución clínica. Efavirenz, lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir disminuyen el área bajo la curva de atovacuona y de proguanil; no existe recomendación de ajuste de dosis así como tampoco se han documentado fracasos de la profilaxis. Se recomienda tomar con comida rica en grasa. Posible interacción entre la mefloquina y los inhibidores de la proteasa, aunque no existe recomendaciones, únicamente monitorizar los efectos adversos.

PROFILAXIS PRIMARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES

Patógeno	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	CD4 <200/μL CD4 < 14%	TMP/SMZ 160mg/800mg vo, 1 comp 3 veces por semana	Pentamidina en aerosol 300 mg o iv 300 mg cada 28 días En pacientes seropositivos a toxoplasma: TMP/SMZ 80mg/400mg 1 comp/QD Dapsona 50 mg BID o 100 mg/QD Dapsona 100mg + Pirimetamina 50mg + ácido folínico 15 mg, 2 veces por semana Atovacuona 1500 mg/día ± Pirimetamina 25mg/día (si pirimetamina, + ácido folínico) Sulfadiacina 1g BID + Pirimetamina 25 mg/QD+ ácido folínico 15 mg/día Sulfadoxina-pirimetamina 1 comp 2 veces a la semana (Fansidar ® *uso compasivo)
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgG Toxoplasma (+) y CD4 <100/μl	TMP/SMZ <i>forte</i> 160mg/800mg vo, 1 comp 3 veces por semana	TMP/SMZ 80mg/400mg 1-2 comp/QD Dapsona 100mg+ Pirimetamina 50mg, 2 días por semana Atovacuona 1500 mg/día ± Pirimetamina 25mg/día (si pirimetamina, + ácido folínico) Pirimetamina 50 mg, 3 días por semana (+ ácido folínico 15 mg/día) Sulfadoxina-pirimetamina 1 comp 2 veces a la semana (Fansidar ® *uso compasivo)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	En zonas con elevada incidencia de criptococosis: en pacientes con CD4 <100/ l que no realizan TARGA o presentan fracaso virológico. No indicada de rutina en nuestro medio	Fluconazol 100 mg/día o 400 mg V.O., una vez a la semana	

Citomegalovirus	En casos seleccionados de pacientes con CD4 $\leq$ 50/ μ l antigenemia o PCR +	En caso de positividad valorar tratamiento anticipado con Valganciclovir 900 mg/d VO	
Varicela-Zoster	Post-exposición: para pacientes susceptibles	Ig específica anti VVZ i.m. (Varitect ®) dentro de las 96 h posteriores al contacto en dosis de 0,2 -1mL (5-25 UI)/kg Ig inespecífica dosis entre 200-400 mg/kg	Aciclovir 800 mg V.O., 5 veces al día durante 7 días Vacunación de los convivientes de la persona VIH+ susceptible
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Quantiferon o PPD positivo(>5 mm)	Isoniacida 300mg/día durante 9 meses	
	Contacto con personas con TBC activa	Isoniacida 300 mg/día + Rifampicina 600 mg/día durante 3 meses	Rifampicina 600 mg/día durante 4 meses
	Sospecha de anergia cutánea en algunas situaciones	1. Isoniacida (INH) 300mg/día durante 9 m. 2. INH+RIF diaria durante 3 meses. 3. Rifapentina+Isoniacida+Piridoxina semanal durante 3 meses. Alternativa: Rifapentina+ INH diaria durante 3 meses	No disponible

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN PACIENTES VIH

<i>Vacuna</i>	<i>Indicación</i>	<i>Dosis</i>	<i>Comentario</i>
<i>Vacuna inactivada</i>			
Gripe	Todos	1 dosis anual, im	Riesgo mayor de adquisición y gravedad de la gripe en VIH+
Neumococo	Todos	VC13V y CVP23V	Véase notas ¹
Hepatitis B	Pacientes con HBsAc y HBsAg negativo HBcAc+ aislado ²	40 µg (0, 1, 2, 6 meses) ³ im	Control serológico al cabo de 1 mes: si HbsAc < 10 U/mL repetir vacunación, preferiblemente tras recuperación de CD4 ⁴
Hepatitis A	IgG VHA negativo y CD4>200 ⁵	2 dosis (0, 6-12 meses)	Control serológico al cabo de 1 mes. Si no respuesta, repetir vacunación si CD4 >200
Meningococo	Viaje a zonas endémicas. HSH, contacto estrecho con niños	2 dosis sc o im (0-1-2 m) Tetavalente ACWY	Mismas indicaciones que en población no infectada. Vacunar si se viaja al cinturón de meningitis a África
Haemophilus influenzae tipo B	No recomendada		Mismas indicaciones que en población no infectada
Difteria-tétanos-difteria ⁶	Paciente no vacunado	0,1, 6- 12 meses im Repetir cada 10 años	Revacunación T-d cada 10 años
Poliomielitis	Paciente no vacunado	0,1-2,6-12 meses sc o im	
Cólera	Viaje a zonas de riesgo	2 dosis oral (0 y 7 días)	1 dosis <i>booster</i> si se viaja a países de riesgo (Sur de Asia y África)
Fiebre tifoidea	Viaje a zonas de riesgo	1 dosis im	

Rabia	Viaje a zonas de riesgo	3 dosis im (0, 7, 21/28 días)	
Encefalitis japonesa	Viaje a zonas de riesgo	2 dosis sc (0- 28 días)	
Encefalitis centroeuropea	Viaje a zonas de riesgo	2 dosis sc (0- 28 días)	
Virus del Papilomavirus Humano	Edad ≤ 26 años	3 dosis (0, 1-2, 6 m) im	Vacuna nanovalente
Virus de la viruela del mono	HSH	2 dosis (0- 1 m) intradérmica	
COVID 19	Todos	Pendiente de definir	CD4 > 200 igual que población general CD4 < 200 probable mayor número de dosis

Vacuna viva atenuada

Sarampión/Rubeola/Parotiditis ⁷	CD4>200 y IgG negativa	2 dosis separadas al menos 1 mes, sc	Evitar embarazo al mes siguiente
Virus varicela-zóster	CD4 < 200 e IgG negativa	2 dosis (0, 1-2 meses)	Existe vacuna del zóster ⁸
Fiebre Amarilla	CD4>200 y viaje a zona de riesgo	1 dosis sc	Uso controvertido, pero se ha demostrado eficaz y segura en pacientes con CD4>200 Evitar embarazo el mes siguiente

Notas: ¹Paciente no vacunado: administrar vacuna conjugada 13 valente (VC13V) independientemente del recuento de CD4. Si el recuento de CD4 > 200 cel/uL, administrar 1 dosis de vacuna polisacárida 23 V (VP23V) a los 2 meses de la VC13V. Si el recuento de CD4 <200 cel/uL, se puede valorar la vacunación o esperar al aumento de CD4 > 200 cel/uL. Administrar una 2ª dosis de VP23 a los 5 años y una 3ª dosis a los 5 años en personas mayores de 65 años (administrar un máximo de 3 dosis). Paciente vacunado previamente de VP23V se recomienda vacunar de VC13V, que se administrará después de 1 año de haber recibido VP23V ²El HBcAc+ aislado, en alguna ocasión puede «esconder» una infección activa; por ello algunos autores recomiendan en estos casos descartarla determinando el ADN del HBV. ³Si IgG VHA y HBsac negativo, se puede administrar la vacuna combinada de VHA y VHB de 3 dosis (0,1 y 6 meses). ⁴Determinar HBsAc; si < 10 administrar una dosis de refuerzo. ⁵Vacuna trivalente (DTPa) o divalente (DT) 3 dosis (se recomienda que una sea DTPa) y revacunación con DT cada 10 años. Grupos de riesgo, hombres que tiene sexo con hombres, usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes con hepatitis vírica por VHB o VHC, viaje a lugares con alta prevalencia. ⁶Dosis de recuerdo alrededor de los 60 años. ⁷Triple vírica incluye Rubeola, sarampión y parotiditis. ⁸Profilaxis de herpes zóster y neuralgia postherpética indicada en personas con serología VVZ positiva y no han tenido ningún episodio de herpes zóster. En algunas comunidades está autorizada su administración en pacientes VIH.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Germen	Tratamiento de elección	Tratamientos alternativos	Comentarios
<i>Pneumocystis jiroveci</i> Neumonía. Raramente en otras localizaciones o formas diseminadas	<u>Formas graves:</u> Cotrimoxazol (trimetoprima 15-20 mg/Kg/d + sulfametoxazol 75-100 mg/kg/d) iv o vo, 21 días (repartido en 3-4 tomas) <u>Formas leves-moderadas:</u> Cotrimoxazol mismas dosis vo Cotrimoxazol (160/800 mg) 2 comp /8 h Profilaxis Secundaria: Cotrimoxazol (160/800 mg) 1c/24 h, 3 d/semana.	<u>Formas graves:</u> Pentamidina (isotianato) 3-4 mg/kg/día iv en infusión $\geq$ 60 min, 21 días Clindamicina, 600-900 mg vo o iv /6-8h, + primaquina 30 mg/día vo <u>Formas leves-moderadas</u> Dapsona 100 mg/d + trimetoprima 15-20 mg/kg/d (repartido 3 tomas) Atovacuona 750 mg/12 h vo Clindamicina, 300-450 mg vo 6-8h, + primaquina 15-30 mg/día vo Profilaxis Secundaria: Dapsona 100 mg/d Dapsona 50 mg/d + Pirimetamina 50 mg/semana + Ac. Folinico 15-25 mg/semana Pentamidina aerosol 300 mg/15d Pentamidina iv o im 4 mg/Kg/mes Atovacuona 1500 mg/d $\pm$ Pirimetamina 25 mg/d +Acido Folinico 10mg/d	Indicaciones para corticoesteroides: PaO₂<70 mmHg o gradiente alv-arterial > 35 mmHg: Prednisona 1-5 día: 40 mg/12 h vo 6-10 día: 40 mg/24 h vo 11-21 día: 20 mg/24 h vo
<i>Toxoplasma gondii</i> Lesiones focales en SNC. Coriorretinitis. Raramente en otras localizaciones (pulmonar, peritoneal, etc.)	Sulfadiacina, 4-6 g/día (en 4 tomas), + pirimetamina, 50 mg día, + ác. folínico, 10 mg por día, 6-8 semanas	Clindamicina, 600 mg/6 h iv o vo, + pirimetamina, 50 mg día, + ác. folínico, 10 mg/d 6-8 semanas Cotrimoxazol (TMP 5 mg/kg + SMX 25 mg/kg) /12 h vo o iv. Azitromicina 900-1200 mg/d Claritromicina 1 gr/12 h + pirimetamina 50 mg/d (+ ác. folínico)	Indicaciones para corticoesteroides: Sólo indicado para tratar el efecto masa secundario a lesiones focales o edema asociado. Tratamiento anticonvulsivo si convulsiones

Atovacuona, 1500 mg/12 h con comida
+ pirimetamina, 50 mg/día (+ ác. folínico)
ó + sulfadiacina 1-1,5 g/ 6 h
Atovacuona 1500 mg/12h vo con comida

Profilaxis Secundaria:

Sulfadiacina, 2 g/día (en 2-4 tomas),
+ pirimetamina, 25-50 mg/d,
+ ác. folínico, 10 mg/d

Sulfadiacina 2 g + pirimetamina 50
mg + ác. folínico 10 mg, 3 días
a la semana
Clindamicina 600 mg/8 h + pirimeta-
mina 25mg/d + ác folínico 10 mg/d.
Atovacuona 750 mg/12 h ± pirimetamina
25mg/d + ác. folínico 10 mg/d
o sulfadiacina 2-4 gr (4 tomas) vo
Azitromicina 500-1.000 mg/24 h
+ pirimetamina 25 mg/d + ác. folíni-
co 10 mg/d
Cotrimoxazol : Septrim Forte® 1 c/12 h
Sulfadoxina-Pirimetamina 1c/2 días a
la semana.

Leishmania donovani
Kala-azar. En ocasiones, localiza-
ciones raras (piel, estómago,
etc.)

Anfotericina liposomal 4 mg/kg días
1-5, 10, 17, 24, 31, 38 (dosis total
20-60 mg/kg)
Anfotericina complejo lipídico
3 mg/kg/d 5-10 días

Anfotericina B, 0.5 mg/kg (total, 1-1,5 g)
Antimonio pentavalente, 20 mg/kg/día im,
4 semanas

Miltefosina 100 mg/d vo, 4 semanas
(medicación extranjera)

Profilaxis Secundaria:

Anfotericina liposomal 3-5 mg/kg
cada 2-4 semanas iv
Anfotericina complejo lipídico
3 mg/kg/cada 3-4 semanas iv
Antimonio pentavalente 850 mg/mes
im

Profilaxis Secundaria:

Anfotericina B desoxicolato
Miltefosina 100 mg/d vo
Pentamidina iv cada 3-4 semanas.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Germen	Tratamiento de elección	Tratamientos alternativos	Comentarios
<i>Cryptosporidium</i> spp. Enteritis, menos frecuente en otras localizaciones (vía biliar o pulmonar)	TARGA	Nitazoxanide 500-1000 mg/12 h vo con comida durante 14 d + TARGA Paromomicina 500 mg/6h vo, 14-21 días	El uso de agentes inhibidores del persitaltismo (loperamida) pueden ser de utilidad en el tratamiento sintomático
<i>Isospora belli</i> Enteritis, excepcionalmente, localización extraintestinal (ganglios retroperitoneales)	Cotrimoxazol (TMP 160 mg/ SMX / 800 mg) 3-4 veces/día vo 10 días. Profilaxis Secundaria: TMP-SMZ normal 1c QD TMP-SMZ «forte» 1c QD	Pirimetamina 50 mg/d + ác. folínico 14 días Ciprofloxacino 500 mg/12 h, 7 días Profilaxis Secundaria: Ciprofloxacino 500 mg 3 d/semana.	
<i>Microsporidia</i> (<i>Enterocytozoon bieneusi</i> , <i>Encephalitozoon cuniculi</i> , otros) Enteritis. Raramente, queratoconjuntivitis, hepatitis y formas diseminadas	TARGA Enfermedad gastrointestinal por <i>E. bieneusi</i> Fumagilina 20 mg/8 h vo 14 d. Enfermedad diseminada (no ocular) e intestinal por especies diferentes de <i>E. bieneusi</i> Albendazol 400 mg/12 h vo continuar el tratamiento hasta CD4 > 200 > 6 meses tras inicio TARGA Infecciones oculares: ver texto	Enfermedad gastrointestinal por <i>E. bieneusi</i> Nitazoxanida 1000mg/12h 60 días. Enfermedad diseminada (no ocular) e intestinal por especies diferentes de <i>E. bieneusi</i> Itraconazol 400mg/d vo + Albendazol 400 mg/12h vo	
<i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba coli</i> , <i>Endolimax nana</i> y <i>Blastocystis hominis</i> Enteritis, enterocolitis	Metronidazol, 250 mg/8 h, vo o iv, 5-7 días	Albendazol 400 mg/d, 5 días	
Candidiasis oral	Fluconazol 100 mg/d/7-10 d	Clotrimazol, 10 mg 4-5 veces/d /7-14 d Itraconazol sol. oral 100-200 mg/d/7-10 d Itraconazol cáps- 100 mg/d/7-14 d Posaconazol solución oral 400 mg/12h 1 ^{er} d y QD posteriormente, vo Nistatina suspensión 5 ml/6h	El uso crónico de azoles puede promover el desarrollo de resistencias. Mayor proporción de recaídas de candidiasis esofágica con equinocandinas que con fluconazol

Candidiasis esofágica	Fluconazol 100 mg/d x 14-21 días Itraconazol solución oral 200 mg/d/14-21 d Profilaxis secundaria: Sólo indicada para recidivas frecuentes de candidiasis orofaríngea o esofágica en pacientes con fracaso de TARGA. Fluconazol 100-200 mg/24 h o 200 mg a días alternos.	Voriconazol 200 mg/12h vo o iv Isavuconazol 200 mg(dosis de carga) seguido de 50 mg/d vo, 14-21 d Micafungina 150 mg/d iv, 14-21 d Anidulafungina 100 mg iv, luego 50 mg/d iv 14-21 d Caspofungina 50 mg/24h iv Anfotericina B desoxicolato 0,6 mg/Kg/d iv Anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/d iv Profilaxis secundaria: Itraconazol solución 100 mg/12h Posaconazol 400 mg/12h vo Anfotericina B EV 1 mg/Kg/semana	
Candidiasis vulvovaginal	Azoles tópicos (clotrimazol, butoconazol, miconazol, ticonazol, terconazol) durante 3-7 días Nistatina tabletas 100.000 U/d/14 días Itraconazol oral 200 mg/12 h/1 día o 200 mg/24 h/3 días Fluconazol 150 mg/día en dosis única		
Candidiasis refractaria a azoles	Caspofungina 50 mg/24 h vo	Anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/d Anfotericina B desoxicolato 0,5 - 1 mg/kg/d Posaconazol 400 mg/12 h vo	
Meningitis Criptocócica Terapia de inducción	Anfotericina B liposomal 4 mg/kg/d + fluorocitosina 25 mg/kg/6h/2 sem. Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/d + fluorocitosina 25 mg/kg/6 h/ 2 semanas	Fluconazol 800-1200 mg/d + fluorocitosina 25 mg/kg/6 h x 2 semanas Anfotericina B liposomal + fluconazol 800 mg/d iv/vo	La suma de Fluorocitosina a anfotericina se asocia a la esterilización del LCR más rápida y menor riesgo de recaídas. Monitorizar niveles de fluorocitosina; pico a 2h dosis < 75 µg/ml y ajustar en IR

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

<i>Germen</i>	<i>Tratamiento de elección</i>	<i>Tratamientos alternativos</i>	<i>Comentarios</i>
Terapia de consolidación	Fluconazol 800 mg/d 8 semanas	Itraconazol 200 mg/12 h 8 semanas	
	Profilaxis secundaria: Fluconazol 200 mg/24h hasta CD4 > 200 durante > 6meses	Profilaxis secundaria: Anfotericina B 1mg/Kg/semana Itraconazol 200 mg/24 h	
Aspergilosis	Voriconazol 6 mg/kg /12h vo/iv 1 día, tras ello 4 mg/kg/12h iv y después 200 mg/12h vo. Hasta CD4 > 200 y evidencia de respuesta clínica.	Anfotericina B liposomal 5 mg/kg/d iv Anfotericina B desoxicolato 1-1,5 mg/kg/d iv Caspofungina 70 mg IV 1 día, seguido de 50 mg/24 h iv Posaconazol 400 mg/12h vo Itraconazol 200 mg/12 h iv/4 d, luego 200 mg/24 hiv o 600 mg/d/3 d vo, luego 200 mg/12 h vo (monitorizar concentraciones de itraconazol).	Controlar posibles interacciones entre voriconazol e ITINN o IP
Histoplasmosis Enfermedad diseminada moderada- grave	<u>Inducción.</u> Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/d 2 sem o hasta mejoría clínica (meningitis 5 mg/kg) <u>Mantenimiento.</u> Itraconazol 200 mg/8 h, 3 d y luego 200 mg/12 h, 12 m	Anfotericina B complejo lipídico 3 mg/kg/d	
Enfermedad diseminada no grave	Itraconazol 200 mg/8 h 3 d y luego 200 mg/12 h durante 12 meses	Posaconazol 400 mg/d vo Voriconazol 400 mg/d, vo y luego 200 mg/d Fluconazol 800 mg/d vo	
Meningitis	<u>Inducción (4-6 semanas).</u> Anfotericina B liposomal 5 mg/kg/d, iv <u>Mantenimiento (12 meses).</u> Itraconazol 200 mg/12 h, vo		

Meningitis (Cont.)	Profilaxis Secundaria: Itraconazol 200 mg/12h	
Coccidioidomycosis		
Infección no meníngea grave (diseminada o pulmonar difusa)	Anfotericina B desoxicolato 0,7 -1 mg/kg/d Anfotericina B liposomal 4-6 mg/Kg hasta la mejoría	Anfotericina B + fluconazol
Infección no meníngea menos grave	Fluconazol 400-800 mg/24 h vo Itraconazol 200 mg/12 h vo	
Infección meníngea	Fluconazol 400-800 mg/24 h vo Profilaxis secundaria: Fluconazol 400 mg/día Itraconazol 200 mg/12 h	Itraconazol 200 mg/8 h/3 d + 200 mg/12 h vo Voriconazol 200-400 mg/12 h Anfotericina B intratecal (cuando los azoles no son eficaces)
Peniciliosis	<u>Fase aguda (3 – 10 días)</u> Anfotericina B desoxicolato 0,6 mg/kg /día/2 semanas <u>Fase de continuación (10 semanas)</u> Itraconazol solución 400 mg/12 h vo Profilaxis secundaria: Itraconazol 200 mg/24 h vo	

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

<i>Germen</i>	<i>Tratamiento de elección</i>	<i>Tratamientos alternativos</i>	<i>Comentarios</i>
Virus Herpes simple Herpes oro-labial o genital no grave	Valaciclovir 1 g/ 12 h, vo o Famciclovir 500 mg / 12 h vo o Aciclovir 400 mg /8 h vo, Oro-labial 5-10 días, genital 5-14 días	<u>En herpes refractario/VHS resistente a aciclovir:</u> Foscarnet 40 mg/kg/8h iv ó 60 mg/kg/12h iv Cidofovir 5 mg/kg iv semanal <u>Tópico:</u> cidofovir, trifluridina o imiquiód (fórmulas magistrales)	
Herpes oro-labial o genital grave	Tratamiento inicial: aciclovir 5 mg/Kg/ 8 h iv. Cambiar a vo al iniciar la regresión con dosis descritas hasta la mejoría completa		
Encefalitis herpética	Aciclovir 10 mg/Kg/8 h iv durante 14-21 días		
Herpes genital recurrente	Profilaxis secundaria: Valaciclovir 500 mg /12 vo, o Famciclovir 500 mg /12 h vo, o Aciclovir 400 mg/12h vo		
Varicela-Zóster Herpes zoster localizado casos no complicados	Famciclovir 500 mg/8 h vo Valaciclovir 1g/8 h vo Aciclovir 800 mg/5 veces al día vo <u>Duración terapia:</u> 5- 7 días	<u>Herpes zoster refractario/VVZ resistente a aciclovir:</u> Foscarnet 40 mg/kg/8 h ó 60 mg/kg/12h iv	
Enfermedad severa	Aciclovir 10-15 mg/kg/8 h/7-10 días iv (si no existe afectación visceral puede completarse el tratamiento por vía oral con Valaciclovir 1 g/8 h ó famciclovir 500 mg/8 h ó aciclovir 800 mg/6 h)		

	No se recomienda tratamiento con corticoides		
Herpes zoster diseminado o con afectación visceral o necrosis retiniana periférica	Aciclovir 10-15 mg/kg/8 h iv hasta la resolución de las lesiones cutáneas y/o viscerales; iniciar tto. vo 10-14 d	Foscarnet 40 mg/kg/8h iv ó 60 mg/kg/12h	
Necrosis retiniana externa rápidamente progresiva	Aciclovir 10-15 mg/kg/8 h iv + foscarnet intravítreo Ganciclovir 5 mg/Kg/12 h iv + foscarnet 90 mg/Kg/12 h iv + ganciclovir 2 mg/0,05 ml o foscarnet 1,2 mg /0,05 mL intravítreo 2 veces a la semana	Ganciclovir 5 mg/kg/12h + foscarnet 60 mg/kg/8 h iv	
Citomegalovirus	Tratamiento de inducción		
Retinitis con riesgo de ceguera	Ganciclovir 5 mg/kg/12 h/14-21 días iv + ganciclovir intravítreo, 1- 2 iny	Foscarnet 60 mg/kg/8 h ó 90 mg/kg/12 h iv durante 14-21 días.	El inicio de tto. en pacientes con CMV debe incluir siempre el inicio u optimización del TARGA
Retinitis periférica	Valganciclovir 900 mg/12h/14-21 d vo Ganciclovir 5 mg/kg/12 h /14-21 d iv	Cidofovir 5 mg/kg/semana iv durante 2 semanas Ganciclovir + foscarnet	Si hay afectación neurológica por CMV puede existir mayor morbilidad por IRIS. Es prudente retrasar inicio de TARGA unos días hasta la mejoría clínica
Esofagitis o colitis	Ganciclovir 5 mg/kg/12 h iv Foscarnet 60 mg/kg/8 h iv Foscarnet 90 mg/kg/12 h iv <u>Duración terapia:</u> 3-4 semanas o hasta resolución de los síntomas	Valganciclovir oral si los síntomas no son suficientemente graves como para impedir su absorción	Posibilidad de uveítis como forma de IRIS. Intentar corticoides periorbitales o tandas cortas de corticoides sistémicos
Neumonitis	Ganciclovir 5 mg/kg /12 h iv Foscarnet 90 mg/kg/12h ó 60 mg/kg/8 h durante 3-4 semanas o hasta resolución de los síntomas	Ganciclovir + foscarnet	

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Germen	Tratamiento de elección	Tratamientos alternativos	Comentarios
Enfermedad neurológica	Ganciclovir iv + foscarnet hasta mejoría de los síntomas		
Uveítis en contexto de síndrome de reconstitución inmune	Corticoides perioculares o curso corto de corticoides sistémicos		
	Profilaxis secundaria: Valganciclovir 900 mg/2 4h	Ganciclovir 5-6 mg/Kg/ 5-7d a la semana Ganciclovir 10 mg/Kg /3 d a la semana Foscarnet 90-120 mg/Kg/ 5-7d a la semana Cidofovir 5 mg/Kg/2semanas	
Virus herpes 8 y VHV-8	Optimizar TARGA	Rituximab 375 mg/m ² /semana en 4-8 semanas	
Enfermedades implicadas: Enfermedad Castleman	Valganciclovir 900 mg/12 h VO ó Ganciclovir 5 mg/Kg/12 h IV.		
Sarcoma Kaposi visceral o cutáneo diseminado	Quimioterapia + TARGA		
Linfoma primario	Valganciclovir vi ó iv como terapia adyuvante en el linfoma		
Papiloma Virus (VPH) Condiloma acuminado:	Podofilino solución o gel al 0,5% Aplicar a todas lesiones cada 12 h 3 días seguidos. Repetir 4 semanas Imiquimod crema al 5 %. Aplicar al acostarse y retirar por la mañana (lavar con agua y jabón) a días alternos durante 16 semanas.	Crioterapia (reptir cada 2semanas) Cauterización con solución acuosa de ác. tricloraacético o bicloroacético al 80-90 %. Repetir semanalmente, 3-6 semanas. Podofilino resina suspensión 10-25 % en tintura de benzoíno. Tópico, una vez a la semana 3-6 semanas. Cirugía láser	Elevada recurrencia a pesar del tratamiento Interferon- α intralesional no indicado

Virus JC
Leucoencefalopatía Multifocal
Progresiva (LMP)

Iniciar TARGA en pacientes *naïves*.
Optimizar TARGA en pacientes pre-
tratados

Algunos pacientes tienen remisión al inicio
de TARGA: el déficit neurológico persiste
pero la enfermedad no progresa.
Corticoides pueden ser útiles si hay progre-
sión clínica o neuroimagen que sugiera
enfermedad inflamatoria.

Mycobacterium tuberculosis

Fase inicial (2 meses)

Isoniácida 5 mg/kg (máx 300 mg)
(+ piridoxina 25-50 mg/d vo ó 300
mg/semana)
+ Rifampicina 10 mg/kg (máx 600
mg) o Rifabutina 300mg/d
+ Pirazinamida 25 mg/kg (máx 2 g)
+ Etambutol 25 mg/kg

Fase de continuación

Isoniácida + Rifampicina ó Rifabutina
diariamente a las mismas dosis

Duración del tratamiento:

TBC pulmonar: 6-9 meses

TBC extrapulmonar con afectación
SNC, hueso o articulaciones 9-12 m
TBC extrapulmonar en otras localiza-
ciones 9 meses.

En pacientes seleccionados (CD4>
200, rápida respuesta clínica y
microbiológica) puede acortarse el
tratamiento a 6 meses

Meningitis tuberculosa: Dexameta-
sona: 0.3-0.4 mg/kg/día 2-4 semanas,
luego reducir 0.1 mg/kg/ semana
hasta 0.1 mg/kg, luego 4 mg/día y
bajar 1 mg/sem. Total 12 semanas

Tuberculosis resistente a Isoniácida:

Discontinuar INH, RIF o RFB + EMB +PZA
6 meses o RIF o RFB + EMB 12 meses con
PZA al menos los 2 primeros meses
En pacientes con enfermedad extensa aña-
dir fluoroquinolonas

Tuberculosis resistente a Rifamicinas:

INH+PZA+EMB + Fluoroquinolonas 2 meses
seguido de 10-16 meses con INH+EMB+
Fluoroquinolonas.
Amikacina o Capreomicina podrían ser
incluidos en los primeros 2-3 mes en
pacientes con enfermedad severa

Tuberculosis Multirresistente:

Individualizar terapia según patrones de
resistencia
Ver en texto otras opciones

El tratamiento intermitente es menos eficaz
en pacientes co-infectados con el VIH
En pacientes procedentes de áreas con resis-
tencia a isoniácida > 4%, dar pauta de 4
fármacos (INH/PZA/RFP/EMB, Rimstar®)
hasta conocer antibiograma.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

<i>Germe</i>	<i>Tratamiento de elección</i>	<i>Tratamientos alternativos</i>	<i>Comentarios</i>
<i>Micobacterium Avium Complex</i>	Tratamiento inicial: Clarithromicina 500 mg/12 h vo + Etambutol 15 mg/Kg/24 h vo ± Rifabutin 300 mg/24 h vo Profilaxis secundaria: No indicada en España El mismo tratamiento inicial, considerar de por vida a menos que haya recuperación inmunológica	Si interacción o intolerancia con <u>claritromicina</u>: Azitromicina 500 mg/24 h + Etambutol 15 mg/Kg/24 h vo Si CD4 < 50 o alta carga micobacterias (> 2 log CFU/ml sangre) o No TARGA <u>efectivo</u>: Amikacina 10-15 mg/Kg/24 h iv o Estreptomicina 1 gr/24 h im/iv o Ciprofloxacino 500-750 mg/12 h vo o Levofloxacino 500 mg/24 h vo o Moxifloxacino 400 mg/24 h	Para evitar aparición IRIS iniciar TARGA, 2 semanas después de inicio de tratamiento para MAC. Si persiste IRIS considerar el uso de corticoides sistémicos (20-40 mg prednisona) entre 4-8 semanas.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Neumonía Sinusitis	<u>Sensible y resistencia Intermedia:</u> Penicilina Na 6-12 MU/d iv Amoxicilina 1 g/8 h vo Cefalosporina de 3ª generación <u>Resistente:</u> Cefalosporina 3ª generación	Levofloxacino Vancomicina	
<i>Hemophilus influenzae</i> Neumonía Sinusitis	<u>β-lactamasa (-):</u> Ampicilina iv o Amoxicilina vo <u>β-lactamasa (+):</u> Amoxicilina/ácido clavulánico Cefalosporina de 3ª generación	Levofloxacino Cotrimoxazol	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Neumonía Traqueobronquitis Sinusitis/ Otitis	Ceftazidima, piperacilina/tazobactam, cefepima o carbapenem (salvo ertapenem) + aminoglucósido	Ciprofloxacino (↑ dosis) Colimicina	

<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a meticilina Resistente a meticilina: Piel y partes blandas Diseminada	cloxacilina o cefazolina iv Cotrimoxazol o clindamicina Vancomicina iv	Levofloxacin ± rifampicina Doxiciclina DAptomicina, linezolid o tigeciclina
<i>Nocardia spp.</i> Neumonía Infección diseminada	Cotrimoxazol ≥ 6 meses Imipenem o cefalosporinas de 3ª generación + cotrimoxazol, segui- do de cotrimoxazol ≥ 12 meses	Sulfadiazina Linezolid
<i>Rhodococcus equi</i> Neumonía	Vancomicina + imipenem + rifampicina, seguido de claritro- micina + rifampicina vo	Ciprofloxacino Linezolid
<i>Salmonella spp.</i> Gastroenteritis (autolimitada o prolongada) Bacteriemia Infecciones focales (ósea, vascular, absceso)	Ciprofloxacino 200-400 mg/12 h iv o 500-750 mg/12 h vo o Levofloxacin 500 mg/d iv o vo <u>Duración terapia:</u> 6 semanas	Ceftriaxona Azitromicina Cotrimoxazol (si sensible)
<i>Campylobacter spp.</i> Enterocolitis Enf invasiva (tiflitis, colitis ulcerativa) Bacteriemia	Claritromicina 500 mg/12 h iv o vo, 5 días a la semana, 4-6 semanas Asociar gentamicina, 2 semanas (si grave)	Azitromicina Quinolona fluorada (si sensible)
<i>Shigella spp.</i> Colitis Bacteriemia	Ciprofloxacino 200-400 mg/12 h iv o 500-750 mg/12 h vo de 7 a 21 días	Ampicilina, Azitromicina Cotrimoxazol (si sensible)
<i>Clostridium difficile</i> Colitis	Vancomicina 125 mg/6h vo 10 d Fidaxomicina 200 mg/12h, 10 d	Vancomicina vo

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

<i>Germen</i>	<i>Tratamiento de elección</i>	<i>Tratamientos alternativos</i>	<i>Comentarios</i>
<i>Treponema pallidum</i>			
Lúes primaria, secundaria y latente precoz	Penicilina benzatina 2,4 MU/dosis única im	Doxiciclina 100 mg/12h vo 14 días Azitromicina 2 g en dosis única	
Lúes latente tardía o indeterminada y lúes terciaria	Penicilina benzatina 2,4 MU/semanal im, 3 semanas (días 0, 7 y 14)	Doxiciclina 100 mg/12h v, 28 días Azitromicina 500 mg/día/10 días	
Neurolúes, afectación ocular y ótica	Penicilina G sódica 3-4 MU/4h/14 días iv 0 18- 24 MU en infusión continua durante 14 días	<u>Si alergia Penicilina:</u> desensibilización y posterior tratamiento con penicilina Ceftriaxona 2 g/día/10-14 días iv	
<i>Bartonella henselae</i> y <i>B. quintana</i>			
Angiomatosis bacilar (cutánea, diseminada)	Eritromicina 500 mg c/6 hs vo 3 meses	Doxiciclina 100 mg /12 hs vo	
Afectación osea, Peliosis hepato-esplénica o endocarditis	Eritromicina 500 mg c/6 h iv 4 sem seguido de 500 mg c/6 h vo 3 m		
Con afectación del SNC	Doxiciclina 100 mg/12h iv 4 semanas seguido de 100 mg/12 hs vo 3 m		
Recidiva	Eritromicina o Doxiciclina		
<i>Listeria monocytogenes</i>			
Meningitis, bacteriemia e infecciones focales	Ampicilina 2 g/4 h iv + gentamicina 240 mg/día iv	Clotrimoxazol Vancomicina o linezolid	

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON SIDA

Pneumocystis jirovecii

Con el tratamiento adecuado se consigue la curación en más del 80 % de los casos, incluso en segundos y terceros episodios, según algunos autores. El TMP-SMZ es el fármaco de elección. No se recomienda el uso de Ac. Folinico para prevenir la mielosupresión, porque puede aumentar el fracaso terapéutico. Existen pautas de desensibilización al TMP-SMZ que permiten continuar utilizando el fármaco en pacientes que hayan presentado un cuadro de fiebre y erupción moderada.

Deben utilizarse además, corticoides, que actuarían reduciendo la reacción inflamatoria producida como consecuencia de la destrucción de *Pneumocystis* dentro de las primeras 72 h tras el inicio del tratamiento, son beneficiosos en pacientes con PO₂ por debajo de 70 mm Hg. Los corticoides no favorecerían la aparición de tuberculosis u otras infecciones oportunistas graves en estos pacientes. Debería esperarse una mejoría clínica en torno al día 5-7 desde el inicio del tratamiento.

Si el paciente no ha iniciado aun el TAR este debería iniciarse lo antes posible dentro de las primeras 2 semanas desde el diagnóstico. En un estudio randomizado que incluyó 282 pacientes con que presentaban una infección oportunista diferente de la Tuberculosis, y un 63% de los que tenían presumiblemente una neumonía por *P. jirovecii* la incidencia de progresión a SIDA o muerte fue significativamente menor en aquellos que iniciaron el TAR de manera mas precoz.

El TMP-SMZ es también el fármaco de elección en la profilaxis secundaria de la neumonía por *P. jirovecii*. Aunque la pentamidina en aerosol es una buena alternativa al TMP-SMZ, es más cara, no impide en ocasiones la aparición de formas pulmonares atípicas (cavitadas o en lóbulos superiores) o extrapulmonares y carece de utilidad para la profilaxis de otras infecciones, como la toxoplasmosis. En casos seleccionados de pacientes alérgicos a las sulfamidas y que no toleran las nebulizaciones, puede ser de utilidad la administración parenteral de pentamidina. La dapsona sola o asociada a pirimetamina en diferentes pautas se ha mostrado eficaz en la prevención simultánea de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y la toxoplasmosis cerebral. En dosis intermitentes es bien tolerada y una buena alternativa al TMP-SMZ, sobre todo si se tiene en cuenta que alrededor del 50 % de pacientes no presentan alergia cruzada. La atovacuona se ha mostrado tan efectiva como la dapsona o la pentamidina en la prevención de la PCP pero es mucho más cara que los otros regímenes.

Se han descrito casos de IRIS tras el diagnóstico de neumonía por PCP al inicio del TAR, aunque con una frecuencia baja.

Toxoplasma gondii

Ante manifestaciones clínicas y tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) compatibles se inicia tratamiento empírico, dada la rápida respuesta en la mayoría de los casos. Se ha descrito una imagen muy característica (*concentric target sign*) en RM (T2) o zonas con-

céntricas alternantes de hipo/hiperintensidad. Se reserva la biopsia cerebral para casos sin respuesta tras 10-15 días de tratamiento, o inicialmente si hay fuerte sospecha de linfoma cerebral (serología negativa para toxoplasma, profilaxis correcta). Se podría también realizar un FDG-PET CT para diferenciar entre linfoma cerebral y otras lesiones no neoplásicas del SNC. El tratamiento de elección consiste en la combinación sulfadiacina/pirimetamina. Siempre que se administre pirimetamina ha de asociarse ácido folínico. En casos de efecto de masa por lesiones focales o de edema cerebral grave con peligro de enclavamiento se deben asociar corticoides (Dexametasona, 4 mg/6 h), intentando reducir las dosis lo antes posible. En caso de presentarse convulsiones han de añadirse anticomiciales, de preferencia levetiracetam. El TMP-SMZ también se ha mostrado eficaz, en el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral, lo cual puede ser útil en pacientes graves que no toleran la administración por vía oral. El depósito de cristales de sulfadizina con obstrucción de las vías urinarias e hidronefrosis secundaria con fallo renal puede ser una complicación del tratamiento.

Los macrólidos azitromicina y claritromicina probablemente deben utilizarse en combinación con otros fármacos, como la pirimetamina, la sulfadiacina o la minociclina, con los cuales presentan una acción sinérgica. Atovacuona también presenta actividad antitoxoplásmica y quistocida, existe sinergia al combinarse con pirimetamina o sulfadiacina y cierta eficacia clínica, que al parecer se correlacionan con las concentraciones del fármaco que se consiguen en sangre. Debido a la gran variabilidad interindividual en su absorción, si se utiliza en monoterapia deberían monitorizarse sus niveles en plasma. Se ha de ingerir con alimento. Por el momento, se puede utilizar en casos de intolerancia o falta de respuesta al tratamiento convencional.

En cuanto a la profilaxis secundaria, la asociación sulfadiacina-pirimetamina (SP) es más eficaz que clindamicina-pirimetamina en evitar la aparición de recaídas de toxoplasmosis cerebral. Una pauta de 3 días por semana de SP presenta una eficacia similar a la pauta diaria según un estudio publicado. Existen buenos resultados con pirimetamina sola (50-100 mg/día) en pacientes que no han tolerado la sulfadiacina o la clindamicina. En estos casos ha de asociarse pentamida inhalada mensual como profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*. Los pacientes que toman la asociación SP como tratamiento de mantenimiento de la toxoplasmosis cerebral también estarían protegidos frente a la PCP. La sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar®) 2 veces/semana ha demostrado ser una opción eficaz, y el riesgo de reacciones graves puede evitarse suspendiendo el fármaco al inicio de cualquier síntoma de alergia.

El síndrome de reconstitución inmune en pacientes con toxoplasmosis cerebral es poco frecuente pero se han descrito varios casos, pudiendo presentarse en pacientes con CD4 elevados. No modifica el diagnóstico ni el tratamiento pero podría alargar el curso de la enfermedad.

Leishmania infantum

La respuesta inicial al tratamiento suele ser favorable, pero existen casos de fracaso y resistencia al tratamiento. La introducción del TARGA ha reducido su incidencia, así como la frecuencia de las recaídas en los pacientes que recuperan inmunidad.

La anfotericina liposomal fue el primer fármaco que la FDA aprobó para el tratamiento de la leishmaniasis visceral y, aunque es la más cara, seguramente es la formulación mejor tolerada y tan eficaz como los antimoniales y la anfotericina B deoxicolato. Ello la sitúa como primera elección del tratamiento en países desarrollados. En la India se ha probado con éxito la miltefosina, el primer fármaco antileishmania administrado por vía oral con eficacia similar a anfotericina (demostrada) en pacientes sin VIH-1. En España está disponible como medicamento extranjero. Sus efectos adversos más comunes son de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y anorexia), pero generalmente es bien tolerada. En casos de leishmaniasis con neutropenia grave, puede añadirse factor estimulante de colonias granulocíticas (GM-CSF) a dosis de 5 mg/kg por vía subcutánea los 5 primeros días de tratamiento. El TAR debe formar parte del tratamiento, ya que se ha observado una evolución más favorable en pacientes que alcanzan supresión del VIH. En casos de recaída, la respuesta a una nueva tanda del tratamiento inicial suele ser la misma. Algunos pacientes pueden evolucionar a formas crónicas con graves recaídas a pesar de la terapia de mantenimiento. En estos casos refractarios al tratamiento, asociaciones como glucantime/anfotericina liposomal u otras podrían constituir una opción. El antimonio pentavalente (Glucantime®) ha pasado a considerarse solo como una alternativa en países desarrollados. En embarazadas, el tratamiento de elección es la anfotericina seguido de la pentamidina. La transmisión perinatal de leishmania es excepcional.

Profilaxis secundaria: Un reciente estudio prospectivo y aleatorizado ha demostrado la eficacia y seguridad de anfotericina B complejo lipídico (3 mg/kg cada 21 días) como profilaxis secundaria de la leishmaniasis. En el caso de la anfotericina B liposomal, aunque faltan estudios prospectivos y aleatorizados, las experiencias preliminares indican que 4 mg/kg cada 2-4 semanas de podría ser una pauta adecuada.

Según se observó en un estudio retrospectivo, Glucantime® administrado mensualmente, resultaría eficaz en la profilaxis secundaria de esta infección.

En algunos estudios se ha sugerido la utilidad de la pentamidina iv (4 mg/kg) cada 3-4 semanas o itraconazol mensual.

Es escasa la experiencia con miltefosina, en pacientes con infección por VIH pero podría ser una buena opción para el mantenimiento hasta la mejora de la inmunidad dada su larga vida media y fácil administración por vía oral.

Cryptosporidium spp

En los últimos años se ha producido una disminución notable de la incidencia de esta infección, así como una completa resolución de la criptosporidiosis en pacientes tratados con combinaciones de antirretrovirales de gran actividad (TARGA) que recuperan parcialmente la inmunidad por encima de 100 CD4/ μ L. Además, los inhibidores de la proteasa parecen inhibir el crecimiento del parásito.

En casos que no responden al TAR, puede intentarse tratamiento específico, además de sintomático (loperamida, reposición hidroelectrolítica y soporte nutricional). El ocreótid no ha

demostrado ser más útil que otros antidiarréicos. En un estudio doble ciego, la nitazoxanida ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la diarrea y la eliminación de ooquistes en pacientes con más de 50 CD4/ μ L; en un ensayo pediátrico controlado, aunque obtuvo mejor respuesta que el placebo en los niños sin VIH, no fue así en los VIH positivos. En un ensayo controlado con placebo se demostró una ligera eficacia de la paromomicina, pero en otro estudio, aunque con pocos pacientes, la paromomicina no obtuvo mejor respuesta que el placebo. Se considera, por tanto, que ningún fármaco ha demostrado tener eficacia de forma consistente. En casos de criptosporidiosis biliar, cuando existe dolor o colangitis asociada a estenosis papilar, la esfínterotomía endoscópica puede mejorar los síntomas.

Isospora belli

Suele responder de forma espectacular al TMP-SMZ. En algunos casos persiste la diarrea, a pesar de la erradicación del parásito de las heces. En caso de intolerancia a TMP-SMZ, se ha utilizado con éxito la pirimetamina conjuntamente con folínico. Un estudio comparativo de TMP-SMZ frente a ciprofloxacino evidenció una respuesta del 100 % a los 2 días al primero frente a un 83 % a los 4,5 días al segundo. También se han mostrado útiles, en casos de no respuesta o intolerancia a TMP-SMZ, fármacos como espiramicina (1,5 g/12 h), roxitromicina 12,5 mg/kg cada 12 h, diclazuril (200-300 mg/24 h durante 7 días), nitazoxanida (500 mg/12 h durante 7-10 días) y albendazol junto al ornidazol. Su utilidad limitada hace que no se recomienden fármacos como furazolidona, metronidazol, quinacrina o tinidazol. El TARGA y la reconstitución inmune se asocian a mayor rapidez en la resolución de los síntomas y disminución de las recaídas.

Microsporidia

En un ensayo controlado, la fumagilina (no comercializada en España) mostró su eficacia en casos de microsporidiasis causada por *E. bienersi* (80-90 % de casos). El albendazol se ha mostrado eficaz en las infecciones por *E. intestinalis*, que constituyen únicamente un 10-20 % de los casos. La queratoconjuntivitis por *Encephalitozoon* debe tratarse con albendazol más fumagilina tópica. Otros fármacos con posible actividad son las fluorquinolonas, la nitazoxanida o el itracónazol. El metronidazol y la atovaquona no han demostrado actividad *in vitro* ni en el modelo animal. Pero, sin duda, la mejor opción terapéutica es la reconstitución inmune alcanzada con el TAR.

Cyclospora

Se trata de un germen causante de diarrea prolongada en viajeros y en personas con infección por VIH. El TMP-SMZ es el tratamiento de elección.

***Giardia lamblia* y otros**

Este grupo de protozoos responde al tratamiento con metronidazol aunque las recaídas son

frecuentes. Alternativas serían: albendazol, furazolidona, tinidazol y quinacrina. *G. lamblia*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* y *Blastocystis hominis* pueden causar diarrea en pacientes infectados por el VIH; sin embargo, su aislamiento no implica siempre un papel patógeno. En esta situación es importante descartar otras etiologías (*Salmonella* y *Cryptosporidium*).

Candida spp

La mayor parte de los casos de candidiasis oral responden al tratamiento tópico con nistatina en enjuagues o el miconazol en gel, de tres a cuatro veces al día. Sin embargo, estos tratamientos tópicos parece que son claramente menos eficaces que la terapia sistémica con imidazoles. El fluconazol se ha mostrado más eficaz que el ketoconazol en las candidiasis orofaríngea y esofágica, y presenta menor toxicidad. El itraconazol es tan eficaz como el ketoconazol en el tratamiento agudo, retrasando o reduciendo el número de recaídas. Actualmente existe una nueva presentación de itraconazol en forma de solución oral (itraconazol ciclodextrina), la ventaja de esta presentación es su mayor biodisponibilidad oral (30-60 %).

La aparición de resistencia a los azoles se debe a su administración prolongada por episodios repetidos de candidiasis en pacientes con inmunosupresión profunda. Existen diferentes alternativas para su tratamiento, entre ellas: dosis altas de fluconazol, solución oral de anfotericina, solución oral de itraconazol (biodisponibilidad oral alta) y los nuevos antifúngicos, como voriconazol y caspofungina. El voriconazol, un triazólico, con actividad *in vitro* superior al fluconazol frente a *Candida spp*. No hay experiencia clínica suficiente en el tratamiento de infecciones por especies resistentes a fluconazol. Por su capacidad de inhibir el citocromo P450, presenta interacciones significativas con otros fármacos. La caspofungina pertenece a la familia de las equinocandinas, las cuales tienen un mecanismo de acción diferente a los azoles. La caspofungina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la esofagitis candidiásica. Tiene buena actividad frente a *Candida sp.* resistente a los azoles, aunque la experiencia clínica es corta. La recuperación inmune con un tratamiento antirretroviral activo es la mejor solución para la candidiasis refractaria al tratamiento con azoles.

Cryptococcus neoformans

El cribado estaría indicado en todos los pacientes con CD4+ <100 mediante la determinación de Ag en suero. En aquellos con Ag positivo se debería realizar PL. Los mejores resultados en el tratamiento de la meningitis criptocócica en los pacientes con sida se han obtenido con dosis altas de anfotericina B (0,7 mg/kg), con flucitosina o sin ella, durante las 2 primeras semanas, seguido de fluconazol, 800 mg/día durante 8 semanas más. El papel de la flucitosina es controvertido, pero podría disminuir el riesgo de recaídas. Un estudio randomizado demostró mayor supervivencia con la combinación anfotericina B deoxicolato asociada a flucitosina en comparación con la misma formulación sin flucitosina. El tratamiento inicial con fluconazol debería reservarse para casos de criptococemia sin meningitis o casos leves de meningitis. La combi-

nación de fluconazol a dosis de 1200 mg más flucitosina ha dado buenos resultados y podría ser una buena alternativa en casos seleccionados.

La anfotericina B liposomal (Ambisome®) ha mostrado una eficacia similar a la convencional, pero con menor toxicidad. Atendiendo a su elevado coste, debería reservarse para situaciones especiales, como nefrotoxicidad que limitase el uso de dosis altas de anfotericina B convencional y como terapia de rescate. El voriconazol es un azol, con buena actividad *in vitro* frente a *Cryptococcus neoformans*, aunque por el momento no hay experiencia clínica.

Una punción lumbar y el cultivo de LCR debería repetirse dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento de inducción. En ese momento, y si existe estabilidad clínica, se puede pasar a la terapia de consolidación. Tras la terapia de inducción deberíamos esperar significativa mejoría clínica y un cultivo de LCR negativo. El Ag y las tinciones de LCR pueden seguir siendo positivas, pero no indica fracaso. En casos de hipertensión intracraneal grave debería considerarse la práctica de punciones lumbares periódicas o incluso diarias en pacientes sintomáticos con extracción de 10-20 mL de LCR para disminuir la presión intracraneal. No hay suficiente experiencia con corticoides para recomendar su uso. Estudios en modelos animales así como mas recientes en fase 2 en humanos han demostrado que una dosis única de anfotericina B liposomal a dosis de 10 mg/kg tiene similares tasas de aclaramiento de levaduras en el LCR asociado a una menor toxicidad en comparación con 14 días de anfotericina B deoxicolato.

No existen ensayos clínicos que evalúen el tratamiento de la criptococosis pulmonar en pacientes con infección por VIH. Se sugiere la utilización de fluconazol a dosis de 200-400 mg/día en casos leves. Los casos graves deben ser tratados de forma similar a la meningitis.

Las tasas de recaída tras un primer episodio son bajas si se consigue recuperación inmunológica con el tratamiento antirretroviral. El fluconazol (200 mg/día) es más eficaz en evitar recidiva y menos tóxico que la anfotericina 1 mg/kg/semana. En un estudio norteamericano (ACTG 159/MSG 17), el fluconazol se mostró más efectivo que el itraconazol en la profilaxis secundaria de la criptococosis.

Se ha estudiado combinaciones posibles como alternativas al tratamiento convencional: anfotericina B, 1 mg/kg/día durante los primeros 5 días más fluconazol, 1.200 mg/24 h durante dos semanas, continuando con 800 mg/24 h o anfotericina B más fluconazol (800- 1.200 mg/día) y anfotericina B más voriconazol (300 mg/12 h).

Se recomienda diferir el inicio del TAR por riesgo de mayor mortalidad asociada al inicio precoz. En todos los pacientes con enfermedad invasiva (no pulmonar) se debe realizar una punción lumbar para descartar compromiso del SNC.

Aspergillus spp

La aspergilosis invasiva asociada a la infección por VIH es propia de pacientes extremadamente inmunodeprimidos. Es una complicación excepcional en pacientes que responden al tratamiento antirretroviral.

Sporothrix schenckii

Algunos responden inicialmente a la anfotericina B. Se requiere un tratamiento prolongado y, probablemente, profilaxis secundaria para evitar recaídas. El voriconazol es activo *in vitro* frente a *S. schenckii*.

No se recomienda la prevención primaria ni la secundaria.

Herpes simple

En los últimos años, nuevos fármacos antiherpéticos han demostrado su eficacia en pacientes con infección por VIH o sin ella: valaciclovir y famciclovir por vía sistémica, con eficacia similar al aciclovir y posología más cómoda.

Los pacientes con lesiones orolabiales pueden ser tratados con valaciclovir oral, famciclovir o aciclovir entre 5-10 días. Las lesiones mucocutáneas severas de VHS responden mejor a tratamiento con aciclovir iv y cambiar a tratamiento oral si regresan. Los episodios de VHS genitales deben tratarse igual, entre 5-14 días. La enfermedad diseminada es rara pero puede ocurrir afectación oftálmica con retinitis necrotizante.

Dos estudios con valaciclovir demuestran que no revierte la activación del sistema inmune o de los biomarcadores de inflamación en pacientes coinfectados con VHS/VIH en tratamiento supresor con TAR. Como tratamiento tópico, el ganciclovir en gel oftálmico y el foscarnet en crema, se podrían utilizar en los casos de falta de respuesta al aciclovir. En dos estudios controlados de herpes genital con más de 1.000 pacientes, el valaciclovir demostró similar eficacia y tolerancia que el aciclovir.

El aciclovir no disminuye la transmisión del VHS-2/VIH en un estudio a altas dosis diarias. Han aparecido cepas resistentes a aciclovir generalmente por déficit de timidín-cinasa para las que foscarnet es el tratamiento alternativo. Otros autores observaron mejoría clínica y virológica con 60 mg/kg/8h ó 40mg/kg/ 8-12 h de foscarnet. El cidofovir en gel (uso compasivo en Estados Unidos) también puede ser útil en estos casos.

La profilaxis secundaria debe plantearse ante recurrencias frecuentes o graves.

Herpes zóster

Localizado: el tratamiento tiene como objetivo evitar la diseminación sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y/o mayores de 50 años, acortar la duración de los síntomas y reducir el riesgo de neuralgia post-herpética. La mayor eficacia se observa cuando el tratamiento es iniciado durante las primeras 72 h desde el inicio de los síntomas. En los pacientes infectados por VIH la aparición de las lesiones puede extenderse hasta más de una semana y en ciertas ocasiones comprometer la rama oftálmica del trigémino, en estos casos el inicio del tratamiento podría resultar beneficioso más allá de las 72 h desde la aparición de las lesiones.

Diseminado: una de las complicaciones más severas es la necrosis retiniana aguda, donde el tratamiento iv con aciclovir seguido de valaciclovir oral puede resultar efectivo; puede ser nece-

sario la realización de fotocoagulación para prevenir complicaciones. Existe una forma de presentación rápidamente progresiva, que conlleva hasta en un 50 % de los casos a pérdida de la visión del ojo afectado y con una presentación bilateral en más de la mitad de los casos.

Aunque es infrecuente, se han detectado cepas resistentes al aciclovir, y debe sospecharse cuando no se observa mejoría de las lesiones tras 10 días de tratamiento efectivo; en estos casos foscarnet es la alternativa. En un pequeño grupo de pacientes con dolor que no cedía con tratamiento oral o iv, se consiguió mejoría con loción de uso tópico que contenía ácido acetilsalicílico.

El famciclovir parece presentar una eficacia similar al aciclovir y es más cómodo de administrar. Comparando el aciclovir con el valaciclovir en pacientes inmunocompetentes de más de 50 años, este último redujo más la duración del dolor y resultó más económico. No se recomienda el uso de corticoides para prevenir la neuralgia postherpética.

Citomegalovirus

A pesar de la disminución de la incidencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes con sida a partir de finales de 1996, continúa observándose en pacientes con CD4 inferiores a 50/ μ L que no reciben TAR o en los que éste ha fracasado.

En pacientes con retinitis, el tratamiento de inducción con ganciclovir, valganciclovir o alternativamente foscarnet o cidofovir iv obtiene al menos un 80-90 % de respuesta inicial.

La toxicidad de cidofovir y foscarnet limita su uso. El cidofovir tiene la inconveniente de la nefrotoxicidad, debe administrarse con probenecid y asegurarse una abundante hidratación. Además puede producir acidosis metabólica, neutropenia e iritis. La combinación de ganciclovir y foscarnet se reserva para casos de falta de respuesta al tratamiento inicial, dado que, aunque es más eficaz que la monoterapia en retrasar la progresión de la retinitis, es más tóxica. Los tratamientos locales (ganciclovir, foscarnet o fomivirsen intravítreos) no evitan la infección contralateral ni otras complicaciones sistémicas, por lo que deben asociarse a tratamiento sistémico; el implante de ganciclovir ha de cambiarse cada 6-7 meses; hay casos anecdóticos de respuesta favorable a dosis altas de ganciclovir más foscarnet intravítreos en casos de resistencia y progresión de la retinitis. El valganciclovir, profármaco de ganciclovir, es el primer fármaco oral eficaz contra el CMV. Es un éster de ganciclovir con una excelente biodisponibilidad que se transforma en el tubo digestivo y el hígado en ganciclovir. En un estudio aleatorizado con 100 pacientes se mostró igual de eficaz que el ganciclovir intravenoso para el tratamiento de inducción de la retinitis por CMV, sin diferencias significativas entre ambos en cuanto a toxicidad, situándose en la primera línea del tratamiento. Se administra por vía oral a dosis de 900 mg/12 h con alimento. El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF y GM-CSF) puede ayudar a controlar la neutropenia.

Ante progresión o recaída se puede repetir el tratamiento de inducción o cambiar a un fármaco alternativo; otras opciones son la asociación ganciclovir-foscarnet a dosis de mantenimiento, cidofovir o tratamiento exclusivo local.

Se ha descrito un cuadro de uveitis secundaria a recuperación inmunológica por TAR, en pacientes con retinitis por CMV curada. Suele responder a una tanda breve de corticoides sis-

témicos o periorculares.

Los tratamientos sistémicos también están indicados frente a otras manifestaciones de CMV, como colitis, esofagitis o neumonía. Las que peor responden son la colangitis y la enfermedad del SNC, en las que es fundamental la reconstitución inmune. En los casos de afectación neurológica por CMV algunos autores recomiendan la utilización de ganciclovir iv (o valganciclovir por vía oral) + foscarnet iv diarios entre 3 y 6 semanas. No hay suficiente experiencia con cidofovir.

El tratamiento de mantenimiento va encaminado a retrasar o evitar las recaídas de retinitis y, probablemente, también de la afección digestiva. El valganciclovir, comercializado desde 2003, presentó una eficacia similar a la del ganciclovir iv y superior a la del ganciclovir oral (retirado del mercado español para el mantenimiento), situándose por su eficacia y comodidad de administración como fármaco de primera elección en la terapia de mantenimiento. Otra opción sería asociar valganciclovir oral a implante ocular de ganciclovir, dado que cuando este se combinaba con ganciclovir oral el tiempo hasta la recaída se prolongaba más.

Por vía tópica se dispone del implante de ganciclovir que, asociado a un TARGA, previene la recaída o nueva enfermedad de igual manera que los tratamiento acompañados con ganciclovir oral o intravenoso.

Papovavirus JC

Hasta la actualidad no se dispone de ningún tratamiento eficaz para la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). A pesar de datos iniciales que sugerían una posible eficacia de cidofovir, ensayos clínicos randomizados no demostraron su utilidad. En los últimos años se han observado mejorías clínicas y radiológicas con TAR, así como un aumento en la supervivencia, si bien su eficacia es limitada y muchas veces no se recupera el daño neurológico establecido. Por otra parte también se ha observado empeoramiento de casos de LMP tras la introducción del TAR, en ocasiones en relación con un fenómeno de reconstitución inmunológica. En estos casos se ha propuesto el uso de corticoides, sin que este claros sus dosis y duración.

Virus del papiloma humano

Ver Capítulo 10.

Mycobacterium tuberculosis

Se recomiendan 4 fármacos: rifampicina (RIF) o rifabutin (RFB), isoniacida (INH) y pirazinamida (PZA) y etambutol (ETM). El tratamiento de una TBC pulmonar se realiza durante 6 meses o 9 meses en caso de persistencia de bacilos en el esputo después de 2 meses de tratamiento, cavitaciones o enfermedad extrapulmonar diseminada (Tabla 15-1). El tratamiento debe administrarse preferiblemente todos los días de la semana, frente a las pautas de 3 a 5 días semanales. La duración de tratamiento en casos de afectación osteoarticular y meníngea tampoco está bien determinada.

Las rifamicinas aceleran el metabolismo de determinados fármacos antirretrovirales mediante la inducción del citocromo P450, pudiendo dar como resultado niveles sub-terapéuticos en sangre. A su vez, algunos fármacos retrasan el metabolismo de las rifamicinas, incrementando sus niveles sanguíneos. La rifabutina (RFB) es un inductor menos potente del citocromo P450 que la rifampicina, manteniendo una actividad similar frente a *M. tuberculosis*.

En general, los regímenes antituberculosos sin rifamicinas se desaconsejan, dada su menor efectividad y la necesidad de alargar el tratamiento; se reservan para casos en los cuales el tratamiento antirretroviral es mandatorio y no existan opciones viables que permitan la asociación de rifamicinas.

La aparición de reacciones paradójicas en el transcurso del tratamiento antituberculoso ocurre con más frecuencia desde la introducción de los potentes tratamientos ARV. Dichas reacciones consisten en exacerbaciones de los síntomas (síntomas respiratorios, fiebre, aumento de las adenopatías, etc.), relacionadas con la recuperación inmunológica que se produce con el tratamiento ARV. En esta situación, tras descartar una mala evolución de la TBC u otras etiologías, puede ser de utilidad el tratamiento con corticoides (1 mg/kg de peso) durante un periodo corto de tiempo.

El momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretroviral, en el curso del tratamiento de la tuberculosis, no está bien establecido. Los datos de estudio ACTG 5221 muestran que en pacientes con CD4 < 50 células/μl, el inicio de TARGA en las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento tuberculostático, reduce la mortalidad. En pacientes con CD4 entre 50 y 250 células/μl no hay diferencias significativas entre el inicio precoz o diferido, con la ventaja añadida de reducir la presencia de IRIS. Datos similares se hallaron en otros grandes estudios (SAPIT, CAMELIA, ACTG A5221 STRIDE y TB HAART). Un esquema a seguir sería el siguiente: en pacientes con CD4 < 50 células/mm³: iniciar tratamiento ARV tras 2 semanas del inicio del tratamiento tuberculostático; en aquellos con CD4 > 50 células/mm³ y sin sospecha de meningitis tuberculosa iniciar tratamiento ARV dentro de las 8 semanas del inicio del tratamiento tuberculostático.

En pacientes que ya están recibiendo TAR, el inicio del tratamiento tuberculostático no debe demorarse y deben tenerse en cuenta las potenciales interacciones medicamentosas. En caso de compromiso del SNC, se ha visto que el uso de corticosteroides mejora la supervivencia. El tratamiento recomendado actualmente para la tuberculosis MDR y XDR es la combinación de al menos 5 fármacos activos no utilizados previamente durante 12-24 meses.

Estudios recientes sugieren que la combinación de pretomanid, bedaquilina y linezolid (solos o asociados a moxifloxacino) permitirían acortar el tratamiento a 6 meses (en lugar de 18 a 20 meses).

Mycobacterium avium-intracellulare

La incidencia de infección diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) se ha reducido de manera extraordinaria con la introducción del tratamiento antirretroviral altamente activo. Se recomienda la combinación de claritromicina, etambutol (EMB) y rifabutina (RFB). La RFB añade a la combinación de CL/EMB un aclaramiento más rápido de la micobacteriemia,

mayor supervivencia y reduce el desarrollo de resistencia a claritromicina. En cuanto a la efectividad de la claritromicina y azitromicina, sigue sin haber evidencia de diferencias significativas entre ambas: mientras en un ensayo clínico la claritromicina parecía aclarar antes la micobacteriemia; en otro más reciente no se observaron diferencias en cuanto a curación y mortalidad. En ninguno de los estudios citados se incluía rifabutina como parte del esquema terapéutico. Los corticosteroides pueden estar indicados, tanto para mejorar los síntomas en pacientes que no responden al tratamiento como para controlar las reacciones paradójicas que ocurren durante el mismo.

En cuanto a la toxicidad, merece especial comentario la aparición de uveitis cuando se usa RFB en dosis de 600 mg/día en combinación con claritromicina. La incidencia de esta complicación se reduce de forma extraordinaria disminuyendo la dosis a la mitad. Para tratamiento concomitante con rifampicinas y TAR, véase comentario en el apartado de tuberculosis. También hay que tener en cuenta que los niveles de claritromicina disminuyen en pacientes tratados con RFB y RIP. Asimismo, efavirenz reduce los niveles de claritromicina en el 39 %, por lo que no se recomienda administrar de forma concomitante.

Mycobacterium kansasii

Se recomienda la combinación de rifampicina, etambutol e isoniacida durante 18 meses o bien un mínimo de 12 meses desde la negativización de los esputos pudiéndose asociar STM durante los 3 primeros meses. Aunque una duración del tratamiento de 12 meses, incluyendo STM los 3 primeros, parece efectiva en pacientes seronegativos, no hay datos suficientes para recomendar esta pauta en los pacientes con sida. Para tratamiento concomitante con rifamicinas y TAR, véase comentario en el apartado de tuberculosis. La rifabutina es activa *in vitro* frente a *M. kansasii* y alguna experiencia clínica preliminar ha mostrado buenos resultados.

Salmonella spp

Ciprofloxacino, que presenta potente actividad *in vitro* e *in vivo*, se considera el tratamiento de elección. La utilización de ampicilina o amoxicilina debe hacerse según antibiograma dado que la resistencia en algunas áreas de España alcanza el 30 %.

Shigella spp

En nuestro medio es frecuente la resistencia de *Shigella sp* a TMP-SMZ y a ampicilina.

Campylobacter spp

El tratamiento de elección son los macrólidos, pero en algunos casos no se ha conseguido erradicar el germen y el tratamiento prolongado ha llevado al desarrollo de resistencia. En un

Tabla 15-1. Dosis recomendadas para administración de terapia antituberculosa

<i>Diaria</i>	
Rifampicina	10 mg/kg (600 mg)
Rifabutina	5 mg/kg (300 mg)
Isoniacida	5 mg/kg (300 mg)
Pirazinamida	15-30 mg/kg (2 g)
Etambutol	15-20 mg/kg (1 g)

estudio realizado en pacientes con bacteriemia se observó alta mortalidad. En estos casos podría estar indicada la adición de un aminoglucósido, si bien su beneficio no está demostrado.

En los últimos años se ha asistido a un aumento considerable de la resistencia a ciprofloxacino, la cual se sitúa en España en el 50-75 % de los aislados. Azitromicina y claritromicina son activas y en los casos de enfermedad grave puede asociarse un aminoglucósido al macrólido.

Clostridium difficile

Es una causa reconocida de diarrea en los pacientes VIH positivos aunque se desconoce la incidencia real en esta población. El tratamiento está indicado cuando persisten los síntomas a pesar de retirar los antibióticos.

En un estudio de cohorte de la Universidad John Hopkins se evaluó la incidencia de infección por *C. difficile* durante el periodo entre 2003 y 2010 y se observó que, en pacientes con VIH, era dos veces superior a la reportada en la población general. Este estudio mostró que el compromiso de la inmunidad celular, definido como un recuento de CD4 inferior a 50 células/μl, es un factor de riesgo para infección por *C. difficile*. Nuevas terapias aparecen parecen aportar resultados prometedores en tratamientos tanto de primera línea como en recaídas. Fidaxomicin es un nuevo antibiótico macrólido, más activo frente a *C. difficile* y con un espectro más reducido por lo que respetaría la flora intestinal. Posee una eficacia comparable a vancomicina para el tratamiento del primer episodio y está asociado a una menor tasa de recaídas.

Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae

La respuesta de la neumonía neumocócica en los pacientes VIH positivos suele ser buena y la mortalidad, similar a la de la población general. Dada la posibilidad de resistencia a la penicilina, se recomienda iniciar el tratamiento con una cefalosporina de tercera generación hasta disponer del antibiograma.

Staphylococcus aureus

El tratamiento recomendado para la endocarditis tricuspídea no complicada de los adictos es

cloxacilina durante 2 semanas, asociada con gentamicina los 3-5 primeros días (dependiendo de la gravedad de la sepsis). La antibioterapia oral con levofloxacin y RIF puede ser una buena alternativa para casos seleccionados. Hay antibióticos alternativos, como amoxicilina-ácido clavulánico y clindamicina.

Por otro parte, los pacientes con infección por VIH tiene un mayor riesgo de infección por *S. aureus* meticilin-resistente (MARSa) adquirido en la comunidad. Casi todas las cepas aisladas presentan como característica, genes que codifican para la leucocidina de Pantón-Valentine, una citotoxina relacionada con la necrosis celular. Las infecciones por estas cepas se asocian fundamentalmente a infecciones de piel y partes blandas, aunque también pueden comprometer a otros tejidos, y ocasionalmente son muy graves. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años. En aquellos pacientes que hayan presentado una infección por MARSa, se recomienda determinar el estado de portador mediante frotis nasal y decolonización con mupirocina nasal o lavados con soluciones antisépticas (clorhexidina).

Pseudomonas aeruginosa

Las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con sida se producen en situaciones de inmunodepresión profunda y enfermedad muy evolucionada. Tienen una alta mortalidad y tienden a recaer. Se recomienda el tratamiento combinado de un betalactámico y un aminoglucósido por vía intravenosa. Ciprofloxacino sería el fármaco de elección para un tratamiento prolongado por vía oral en determinadas situaciones clínicas, aunque suele ser frecuente la aparición de resistencias. Dada la alta frecuencia de recaídas de las infecciones respiratorias, en ocasiones es necesario un tratamiento prolongado. La administración de colistina (1,5 MU dos veces al día en aerosol) puede ser una buena alternativa.

Nocardia asteroides

Se aconseja que la duración del tratamiento sea de 6-12 meses para evitar recaídas y el desarrollo de abscesos metastásicos. Se ha demostrado una excelente actividad *in vitro* de las cefalosporinas de 3ª generación y del imipenem, así como sinergia entre imipenem y TMP-SMZ en modelos experimentales; de ahí que algunos autores recomienden la combinación de un betalactámico y TMP-SMZ como primera opción de tratamiento.

Rodococcus equi

No hay ningún tratamiento de elección bien establecido. En estudios *in vivo* se ha probado que la vancomicina es el antibiótico más activo frente a *R. equi*. Se recomienda la combinación de dos antibióticos bactericidas inicialmente y continuar con antibióticos con actividad intracelular, como eritromicina y rifampicina por tiempo prolongado.

Treponema pallidum

En pacientes infectados por el VIH se han descrito respuestas serológicas aberrantes (tanto títulos desmesuradamente altos como falsos negativos). Sin embargo, estas respuestas son poco frecuentes y, en general, se acepta que las diferentes pruebas serológicas se han de interpretar del mismo modo que en la población no VIH. Asimismo, el riesgo de fallo terapéutico y de desarrollo de neurolúes podría ser mayor en estos pacientes. Sin embargo, no se conocen regímenes de tratamiento más efectivos de los que están recomendados para pacientes no infectados por el VIH. Se recomienda la práctica de punción lumbar en las siguientes situaciones: sífilis latente, síntomas neurológicos en cualquier estadio clínico y en caso de fallo terapéutico (esto es, cuando a los 6-12 meses los títulos de los tests no treponémicos no han logrado descender a un cuarto de su valor inicial).

La penicilina G, administrada por vía parenteral, es el tratamiento de elección para todos los estadios clínicos de la lúes. En caso de alergia, sería recomendable intentar desensibilización. Los regímenes con doxiciclina son una alternativa útil. Algunos datos en la literatura apoyan el uso de ceftriaxona, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de reacción alérgica cruzada con penicilina. Las alternativas a la penicilina en los pacientes infectados por el VIH no están bien contrastadas; por tanto, en caso de ser utilizadas se ha de hacer con precaución y bajo un estrecho seguimiento clínico y serológico. Un estudio de los ACTG mostraba que la ceftriaxona (2 g/día, iv, durante 10 días) era equivalente al tratamiento estándar con penicilina G para el tratamiento de neurolúes; sin embargo, el pequeño número de casos y las diferencias basales en los grupos hicieron que estos resultados no fueran concluyentes.

El seguimiento tras el tratamiento debe incluir evaluación clínica y serológica en los meses 3, 6, 9, 12 y 24 en lúes primaria y secundaria y a partir del 6º mes en caso de lúes latente. La falta de descenso de al menos 4 veces los títulos de una prueba no treponémica en un período de 6-12 meses, obliga a la práctica de punción lumbar y retratamiento. En casos de neurolúes, la punción lumbar se debe repetir cada 6 meses hasta la normalización de la pleocitosis.

Bartonella sp (henselae y quintana)

La angiomatosis bacilar ocurre típicamente en sujetos con SIDA y aparece de dos formas, como pápulas rojizas que pueden variar en tamaño (de milímetros a varios centímetros), y en número de 1 a más de 1000, y como nódulos subcutáneos, dolorosos, con piel normal.

El diagnóstico de la infección por *Bartonella* suele ser difícil ya que el organismo no se suele aislar en medios de cultivo. Los tests serológicos apoyan el diagnóstico, sin embargo se observan reacciones cruzadas con *B. henselae* y *B. Quintana*, así como con otros microorganismos. La PCR es una opción diagnóstica. Un resultado positivo utilizando la tinción argéntica (Warthin-Starry) del tejido de un nódulo puede ser útil aunque no pueden diferenciarse las especies de *Bartonella*.

El tratamiento de las formas diseminadas consiste en eritromicina iv durante cuatro semanas seguido de vía oral durante tres meses

Listeria monocytogenes

Las manifestaciones clínicas y el pronóstico son similares a los de los pacientes seronegativos. La duración del tratamiento no está bien establecida. Se ha sugerido alargar el tratamiento (3-4 semanas) para evitar recaídas. Se ha demostrado sinergia de la gentamicina con la ampicilina *in vitro*, aunque se desconoce su significado clínico. El TMP-SMZ es una buena alternativa para pacientes alérgicos a la penicilina, de hecho, la escasa experiencia acumulada sugiere una actividad, al menos igual a la combinación de ampicilina y gentamicina.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES ENDÉMICAS DE LATINOAMÉRICA EN PACIENTES VIH POSITIVOS

Leishmaniasis

Germen. La leishmaniasis cutánea es causada por *Leishmania major* y *Leishmania tropica* en el Medio Oriente y Asia central; y por el complejo *Leishmania braziliensis* y *Leishmania mexicana* en América. La leishmaniasis visceral es causada por complejos de *Leishmania infantum*, *Leishmania chagasi* y *Leishmania donovani*.

Enfermedad. El término leishmaniasis comprende un grupo de enfermedades provocadas por protozoarios del género *Leishmania* y transmitidas al hombre por la picadura de insectos hematófagos de hábitos nocturnos (*Phlebotomus* o *Lutzomya*). Sin embargo, se reportó la coinfección de *Leishmania infantum* con VIH en contexto de uso de drogas inyectables. De este modo se ha descrito una nueva transmisión a través de la transferencia mecánica de amastigotes por medio de jeringas contaminadas. Hay tres formas principales de leishmaniasis: cutánea (la más frecuente), mucocutánea y visceral (conocida como kala-azar). La primera se caracteriza por lesiones cutáneas, sobre todo ulcerosas, en las zonas expuestas. En la mucocutánea predomina la destrucción parcial o completa de las membranas mucosas de la nariz, cavidad oral y faríngea. En la forma visceral, la más frecuente en contexto de VIH, los hallazgos clínicos y de laboratorio más comunes son el marcado deterioro del estado general, fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías y pancitopenia. En pacientes con inmunosupresión profunda (CD4+ <200 células/μL) se han descrito manifestaciones atípicas, incluida la afectación del tracto digestivo, pulmón, cavidades pleural y peritoneal.

Tratamiento. Leishmaniasis visceral: la anfotericina B liposomal o complejo lipídico son de elección. Como alternativas la anfotericina B deoxicolato (toxicidad renal) o los antimoniales pentavalentes (toxicidad pancreática y cardíaca). El estibogluconato de sodio IV o intramuscular durante 28 días consecutivos, puede considerarse dentro de estos últimos. Tratamientos adicionales para la forma visceral en pacientes VIH incluyen miltefosina oral y la formulación parenteral de la paromomicina, aunque los datos son limitados. Posterior al tratamiento de la infección aguda se sugiere la profilaxis secundaria. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B, son también de elección. Se puede suspender en pacientes sin recidiva durante 6 meses, que man-

tienen linfocitos CD4+ >200 células/μL y carga viral indetectable. Leishmaniasis cutánea: sobre la base de informes de pacientes VIH negativos con leishmaniasis y casos cutáneos en pacientes coinfectados con VIH, estos últimos deben ser tratados con anfotericina B liposomal, como ya se expuso, o antimonio pentavalente (estibogluconato de sodio) dependiendo de la forma de la enfermedad y la respuesta clínica. Posibles alternativas incluyen miltefosina, paromomicina tópica, antimonio pentavalente intralesional, y terapia de calor local. En pacientes con la forma visceral, las más común en sujetos VIH positivos, el uso de anfotericina B liposomal sería de elección. El TAR debe iniciarse siguiendo las recomendaciones estándar para pacientes VIH positivos, ya que no existen datos específicos sobre cuándo comenzar el mismo.

Comentarios. En pacientes VIH positivos con inmunosupresión avanzada (recuento de linfocitos T CD4 <200 células/μL), las manifestaciones de leishmaniasis pueden ser atípicas y más graves. La recaída después del tratamiento, especialmente de la leishmaniasis visceral, es frecuente. La presentación clínica más común en esta población es la enfermedad visceral sistémica, pero la distribución varía geográficamente, según las diferencias entre especies predominantes. En Europa, la enfermedad visceral se ha reportado en el 95% de los casos, en contraste con Brasil, donde se reporta en un 37%.

Diagnóstico. Demostración de *Leishmania* mediante histopatología, cultivos y frotis en muestras de tejido (escarificación, aspirados y biopsias). En leishmaniasis visceral también puede diagnosticarse mediante la demostración de parásitos en frotis de sangre, cultivos de sangre periférica y frotis o cultivos de médula ósea o aspirados esplénicos. La amplificación por PCR también puede ser útil para detectar el ácido nucleico de *Leishmania* en la sangre o tejido de pacientes coinfectados.

Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

Germen. *Trypanosoma cruzi*.

Enfermedad. Parasitosis sistémica crónica, endémica de las Américas, con diseminación actual a otras regiones del mundo como consecuencia de las migraciones. En áreas endémicas, la puerta de entrada habitual es cutáneo-mucosa y la transmisión se produce a partir de las deyecciones del insecto hematófago vector, conocido con el nombre de «vinchuca». Menos comúnmente se transmite por transfusión de hemoderivados, trasplante de órganos, transmisión perinatal y, en raras ocasiones, por ingestión de alimentos o bebidas contaminados. Durante la fase aguda, que normalmente pasa desapercibida, el hallazgo histológico característico son los nidos de amastigotes y cursa con parasitemia detectable. Suele limitarse a un síndrome febril inespecífico, sin embargo, un pequeño grupo puede desarrollar meningoencefalitis aguda grave y miocarditis. Algunos pacientes desarrollan signos cutáneos (chancro de inoculación) o el complejo oftalmoganglionar (signo de Romaña) como manifestación de la puerta de entrada del parásito. Posterior a un período de latencia variable, con parasitemias transitorias, alrededor de un 20-30% desarrollan las manifestaciones de la etapa crónica. Se trata de formas viscerales de la enfermedad que se expresan bajo la forma de una miocardiopatía dilatada grave (más frecuente) o megavisceras (esófago, colon). La etapa crónica puede cursar en forma asin-

Tabla 15-2. Leishmanias encontradas en el ser humano

Subgénero	Leishmania	Leishmania	Viannia	Viannia
Viejo Mundo	<i>L. donovani</i>	<i>L. major</i>		
	<i>L. infantum</i>	<i>L. tropica</i>		
		<i>L. killicki</i> ¹		
		<i>L. aethiopica</i>		
		<i>L. infantum</i>		
Nuevo Mundo	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>
		<i>L. mexicana</i>	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. panamensis</i>
		<i>L. pifanoi</i> ¹	<i>L. panamensis</i>	
		<i>L. venezuelensis</i>	<i>L. shawi</i>	
		<i>L. garnhami</i> ¹	<i>L. naiffii</i>	
		<i>L. amazonensis</i>	<i>L. lainsoni</i>	
			<i>L. lindenbergi</i>	
			<i>L. peruviana</i>	
			<i>L. colombiensi</i> ²	
Tropismo principal	Visceral	Dérmico	Dérmico	Mucoso

Notas: Informe de una reunión del Comité de expertos de la OMS sobre el control de leishmaniasis, Ginebra, marzo 2010. ¹Estatus de especie en debate. ²Posición taxonómica en debate

tomática durante años. En estos pacientes, la serología reactiva es la única expresión de la infección.

Tratamiento. Nifurtimox (8-10 mg/kg/día) en tres tomas diarias, con una dosis máxima de 720 mg/día. Efectos adversos: anorexia, convulsiones, polineuritis, y desórdenes psiquiátricos. Benznidazol (5-10 mg/kg/día) en dos tomas diarias, con dosis máxima de 300 mg/día. Efectos adversos: reacciones cutáneas, polineuropatías y granulocitopenia. Ambas drogas se indican de forma indistinta exclusivamente por vía oral y la duración del tratamiento recomendada es de 60 días, sin embargo no se ha estudiado la duración en personas coinfectadas con el VIH. Así mismo, no está clara la indicación de profilaxis secundaria en estos pacientes con enfermedad de Chagas latente, particularmente cuando se usa TAR potente. En una serie de pacientes que comparó las concentraciones de benznidazol en plasma y LCR, comprobó que las dosis de benznidazol utilizadas habitualmente en estos pacientes pueden ser subóptimas en pacientes VIH positivos con meningoencefalitis. Este hecho podría deberse a interacciones farmacológicas y debe aclararse a futuro incluyendo un mayor número de pacientes.

Comentarios. En pacientes con infección crónica por *T. cruzi* como resultado de una exposición previa, una inmunosupresión profunda como la infección avanzada por VIH, puede conducir a una reactivación de la misma. En este escenario, las características difieren de las observadas en individuos inmunodeprimidos por otras razones. La meningoencefalitis por *T. cruzi*, con o sin abscesos cerebrales (chagomas) es la manifestación más frecuente. En los pacientes con masas cerebrales ocupantes, las manifestaciones clínicas dependen del número, tamaño y localización

de las lesiones. Las mismas son indistinguibles, desde el punto de vista clínico, de las neuroimágenes de otras infecciones oportunistas (toxoplasmosis) o neoplasias (linfomas primarios) que comprometen el SNC de los pacientes con VIH/sida. La segunda manifestación de reactivación por frecuencia es la miocarditis aguda, manifestada con arritmias, derrame pericárdico, descompensación cardíaca aguda o progresión rápida de enfermedades crónicas cardiomiopatía. Menos frecuentemente se describen lesiones cutáneas, eritema nudoso e invasión parasitaria del peritoneo, estómago o intestino. La enfermedad de Chagas es endémica del continente americano, en especial de áreas rurales, desde el sur de Estados Unidos hasta el sur de Argentina. De acuerdo con cifras de la OMS, existen en el mundo de 90 a 100 millones de personas expuestas al riesgo de infección, entre 16 y 18 millones de personas con serología positiva o parasitemia en todo el mundo y 45.000 muertes anuales, especialmente por miocardiopatía dilatada.

Diagnóstico. En pacientes con enfermedad VIH/sida puede producirse la reactivación de la infección latente por *T. cruzi*, secundaria al grave deterioro de la inmunidad celular causado por el retrovirus. En los pacientes con sida el compromiso del SNC representa el 80% a 90% de los episodios de reactivación de la enfermedad de Chagas crónica. En estos enfermos, la enfermedad se manifiesta cuando los niveles de linfocitos T CD4+ son inferiores a 100 células/μL, en general a través del compromiso neurológico bajo la forma de una meningoencefalitis difusa aguda o de lesiones de masa cerebral ocupante. En la primera de estas situaciones clínicas, el diagnóstico se confirma por el hallazgo de tripomastigotes en el LCR con la coloración de Giemsa. En el caso de masas cerebrales, por medio de una biopsia estereotáxica, cuyo estudio histológico demuestra la existencia de una encefalitis necrotizante multifocal con amastigotes en el interior de macrófagos. Todos los pacientes VIH positivos y lesiones de masa cerebral ocupante deben ser evaluados para detectar la existencia de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* y, en aquellos con serología positiva, se efectuará la detección de parasitemia por gota gruesa, gota fina o hemocultivos. Podrá considerarse la implementación de un tratamiento empírico en aquellos sujetos con un cuadro clínico compatible y sin otras alternativas de diagnóstico. Más recientemente, otros estudios han demostrado la alta sensibilidad de la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el ADN de *T. cruzi* en muestras clínicas. Aparece como un método de laboratorio sensible y específico que permite detectar el número de copias del ADN del parásito en la muestra examinada. Puede efectuarse en sangre fresca y en LCR y es de gran valor para diagnosticar la reactivación de la infección en pacientes inmunocomprometidos. Recientemente se comprobó el valor pronóstico del TARGA y el recuento de CD4 en estos pacientes. El diagnóstico precoz y el tratamiento antiparasitario específico junto a la TARGA mejoran el pronóstico de esta clase de pacientes.

Histoplasmosis

Germen. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*.

Enfermedad. La histoplasmosis clásica es una micosis endémica en América, en especial a lo largo de las grandes cuencas fluviales, causada por un hongo dimorfo presente en muestras de

suelos ricos en sustancias orgánicas, sobre todo aquellas con deyecciones de aves o de murciélagos. La primoinfección es habitualmente pulmonar, autolimitada y asintomática, consecuencia de la inhalación de microconidias de la forma micelial del hongo. La respuesta inmune provoca la formación de granulomas epitelioides que bloquean al agente causal y la evolución depende de la carga fúngica infectante y de la respuesta inmunitaria del hospedero. En el caso de alteraciones de la inmunidad mediada por células, como en los pacientes con infección por VIH, determinan la reactivación de la enfermedad dando origen a formas diseminadas. Los síntomas de esta presentación incluyen fiebre, malestar general, anorexia y/o pérdida de peso. Es común la participación del sistema reticuloendotelial, la piel, el tracto gastrointestinal y las glándulas suprarrenales. Las pápulas cutáneas ulceradas o de aspecto «moluscoide» y las ulceraciones de la mucosa oral, son las manifestaciones tegumentarias más comunes. En menor medida se observa compromiso del SNC bajo la forma de una meningoencefalitis con LCR claro.

Tratamiento. Histoplasmosis grave en personas que viven con el VIH: se recomienda anfotericina B liposomal (3.0 mg/kg) y ante la falta de disponibilidad, anfotericina B deoxicolato (0.7-1.0 mg/kg), durante dos semanas. El compromiso del SNC puede requerir prolongar la terapia de inducción o aumentar la dosis. Histoplasmosis leve a moderada en personas que viven con el VIH: se recomienda itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días (dosis de carga) y luego 200 mg dos veces al día. Luego de la fase de inducción, se continúa con itraconazol 200 mg/día como profilaxis secundaria durante 12 meses. Se pueden considerar acortar este periodo cuando la persona está clínicamente estable, recibe TARGA, presenta carga viral suprimida y el estado inmunológico ha mejorado. En pacientes con diarrea o vómitos que pueden alterar la absorción del itraconazol, o en los que presentan simultáneamente tuberculosis y deben recibir rifampicina, se utiliza anfotericina B hasta que el paciente mejora y puede pasar a la vía oral.

Comentarios. La histoplasmosis asociada al VIH/sida representa en la actualidad el 90% de los casos de histoplasmosis diseminada progresiva observados en Latinoamérica y hasta el 80% de los casos se presentan cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es <100 células/μL. Los síntomas de la histoplasmosis diseminada son inespecíficos y pueden ser indistinguibles de los de otras enfermedades infecciosas, especialmente la tuberculosis diseminada (TB), lo que complica el diagnóstico y el tratamiento.

Diagnóstico. En América Latina entre un 70-80% de los pacientes presentan lesiones cutáneo-mucosas y en este caso, el diagnóstico puede realizarse de manera rápida a través de la escarificación o biopsia de la lesión, y de la observación microscópica de levaduras intramacrófagos coloreadas con Giemsa. Su sensibilidad pasa a estar limitada por la calidad de la muestra clínica y el entrenamiento del operador. Cuando no hay compromiso cutáneo, la fiebre, el compromiso pulmonar de tipo miliar o reticulonodulillar bilateral, la esplenomegalia y la pancitopenia deben sugerir el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en un paciente VIH positivo. En estos casos se puede recurrir a otras herramientas para el diagnóstico como el hemocultivo por método de lisis centrifugación el cual posee una sensibilidad de un 70-80%. En el resto de los casos se requieren investigaciones invasivas, como el lavado broncoalveolar, la aspiración o biopsia de la médula ósea o las biopsias quirúrgicas. Existen métodos alternativos de diagnóstico basados en la detección de antígenos y anticuerpos. La determinación de anticuerpos anti-

H. capsulatum en suero presenta baja sensibilidad, porque dependerá del estado inmunológico del hospedero. En cambio la detección del antígeno glicoproteico de *H. capsulatum*, particularmente en orina, ha demostrado ser la más sensible, sobre todo en los casos de histoplasmosis diseminada en pacientes VIH positivos. Para las formas diseminadas con compromiso neurológico, meningoencefalitis o abscesos, la detección de anticuerpos en el LCR contra *Histoplasma capsulatum* se comprueba en más del 70% de los pacientes, en tanto la detección de antígeno galactomanano en ese fluido es positiva en más del 90% de los pacientes con histoplasmosis del SNC.

Coccidioidomicosis

Germen. *Coccidioides immitis*

Enfermedad. Micosis sistémica endémica producida por un hongo dimorfo de distribución geográfica restringida al sudoeste de Estados Unidos, norte de México y otras áreas de clima seco y suelos áridos de América Latina. La primoinfección se produce por vía inhalatoria, y generalmente se presenta de manera asintomática y autolimitada. Clínicamente puede presentarse con manifestaciones pulmonares (agudas o crónicas), o bien, tras su diseminación, provocar lesiones en cualquier órgano o tejido, principalmente piel, ganglios linfáticos, articulaciones, huesos y SNC.

Tratamiento. Se debe utilizar anfotericina B como terapia inicial en formas graves o deterioro progresivo del estado general. Las formas lipídicas (3-5 mg/k/día) no son más eficaces que la deoxicolato (0.6-1 mg/k/día), pero sí menos tóxicas.

Alternativas. Fluconazol 800 mg/día e itraconazol 400 mg/día, son similares en eficacia y son de elección para todas las formas clínicas y seguimiento luego de la fase inicial con anfotericina B. La duración del tratamiento en caso de diseminación extrapulmonar es prolongada, por varios años, hasta la inactividad clínica y serológica de la enfermedad.

Comentarios. En pacientes con infección por VIH, se comporta como una infección oportunista, con mayor riesgo de diseminación extrapulmonar y una alta mortalidad. Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son las adenitis periféricas y la meningoencefalitis. Esta última es semejante a la tuberculosa, con evolución subaguda, compromiso de pares craneales, escasa respuesta a los antifúngicos y elevada mortalidad.

Diagnóstico. Hay una gran variedad de pruebas de laboratorio que incluyen el examen directo, el cultivo, los ensayos de inmunodiagnóstico y pruebas moleculares con una sensibilidad que varía según la técnica, la presentación clínica y el estado inmune del paciente. En el microscopio pueden visualizarse las esférulas características de pared gruesa, con endosporas en su interior. Los hemocultivos con técnica de lisis-centrifugación son útiles para el diagnóstico de las formas diseminadas y la serología es una herramienta de gran utilidad.

Paracoccidioidomicosis

Germen. *Paracoccidioides brasiliensis* y *Paracoccidioides lutzii*

Enfermedad. Micosis sistémica endémica de áreas tropicales y subtropicales de América Central y del Sur, causada por hongos dimorfos del género *Paracoccidioides*. La primoinfección es inhalatoria y la inmunidad celular resulta clave para desarrollar mecanismos de defensa útiles frente a este patógeno. Se reconocen las siguientes formas clínicas principales: infección asintomática, primoinfección pulmonar aguda, forma aguda o subaguda juvenil y la forma crónica del adulto, presente en el 90% de los casos. Esta última forma clínica se caracteriza por compromiso pulmonar importante, acompañado en gran parte de los pacientes, por lesiones en mucosas, piel, glándula suprarrenal y otros órganos. En todas las formas se pueden presentar frecuentemente síntomas constitucionales como fiebre, astenia, malestar general y pérdida de peso.

Tratamiento. La terapia antifúngica se realiza con medicamentos de los tres grupos siguientes: sulfonamidas, anfotericina B y derivados azólicos. **Formas severas y diseminadas:** está indicada la anfotericina B deoxicolato (0.5-0.7 mg/kg/día) o las formulaciones lipídicas (3-5 mg/kg/día). La duración del tratamiento depende de la estabilidad clínica del paciente y la anfotericina B debe administrarse durante el menor tiempo posible (promedio 2-4 semanas). La transición a la vía oral debe ocurrir después de la estabilización clínica y correcta absorción oral del fármaco. Como alternativa puede utilizarse trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) IV a una dosis de 160/800 mg cada 8 horas. Según unos pocos casos publicados, este fármaco es de elección para los pacientes con neoparacoccidioidomicosis. **Formas leves y moderadas:** el itraconazol es el fármaco de elección en dosis de 200-400 mg/día. Aunque el TMS es fungistático y requiere un tratamiento de mayor duración que el itraconazol, es la segunda opción de tratamiento. La duración del tratamiento puede variar de 9 a 18 meses, con una duración media de un año, debiendo siempre evaluarse al paciente según criterios clínicos, inmunológicos y neurológicos.

Alternativas. A pesar de tener poca experiencia clínica, el fluconazol IV (600-800 mg/día) también puede ser una opción para formas graves. Aunque con menos experiencia voriconazol, posaconazol e isavuconazol, pueden considerarse como posibles sustitutos del itraconazol.

Comentarios. La prevalencia de PCM en pacientes con infección por VIH es relativamente baja. Por lo general, el recuento de linfocitos T CD4+ es inferior a 200 células/μl, se presenta de manera más frecuente bajo la forma aguda o juvenil con compromiso cutáneo en el 40% de los casos y con mayores tasas de recaídas. Así mismo es característico el compromiso multiparenquimatoso, con fiebre, pérdida de peso, linfadenomegalías generalizadas, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares, masas cerebrales y compromiso óseo con osteomielitis. El tratamiento es similar en pacientes con y sin VIH, excepto que se requiere terapia de mantenimiento hasta mejora de la inmunidad y control virológico.

Diagnóstico. La identificación de *Paracoccidioides spp.* mediante el examen microscópico o visualización de las estructuras fúngicas por cultivo de esputo u otras muestras clínicas, como lesiones cutáneomucosas, aspiración de ganglio linfático o fragmento de biopsia, es el estándar de oro para el diagnóstico. Se complementa con el estudio histopatológico de biopsias obtenidas de las lesiones u órganos comprometidos, con las tinciones especiales de PAS o metenamina de plata de Grocott que ponen en evidencia las levaduras multigigantes características. Las pruebas serológicas específicas son importantes no solo en el diagnóstico, sino también en la evaluación de la respuesta del huésped al tratamiento.

PROFILAXIS DE INFECCIONES ENDÉMICAS DE LATINOAMÉRICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

Claudia Frola y Pedro Cahn

La profilaxis de infecciones endémicas en Latinoamérica requiere tener en consideración la transmisión vectorial de algunas de ellas (ej. leishmaniasis, enfermedad de Chagas). Las medidas de profilaxis deben incluir, además del uso de antimicrobianos, estrategias para prevenir la adquisición de estas infecciones mediante el uso de repelentes y evitar la exposición a los insectos vectores. Así mismo tener presente la aparición de brotes epidémicos por enfermedades emergentes o reemergentes, tales como el dengue y la fiebre amarilla.

Leishmaniasis. No se indica profilaxis primaria. Por el contrario, debido al mayor riesgo de recaída de leishmaniasis visceral y cutánea diseminada en contexto de VIH, la profilaxis secundaria está indicada al menos cada 2-4 semanas. Se recomienda anfotericina B liposomal, especialmente tras el primer episodio de leishmaniasis visceral en pacientes con recuento de CD4 <200 células/μL. La interrupción de la profilaxis secundaria podría considerarse en pacientes con CD4 <200 células/μL y estables bajo terapia antirretroviral.

El control vectorial es importante para reducir e incluso interrumpir la transmisión de la enfermedad, al reducir los flebótomos. El uso de repelentes con DEET, la utilización de redes protectoras durante el descanso tratadas con insecticidas y la protección personal junto con la gestión del medio ambiente, son herramientas de control necesarias. En el ámbito laboral, la provisión de vestimenta adecuada es un mecanismo adicional de prevención.

Enfermedad de Chagas. No existen normas acerca del uso de profilaxis primaria para pacientes con infección por *Trypanosoma cruzi*, agente causal de esta enfermedad, por lo que la prevención primaria y secundaria más adecuada es el uso de antirretrovirales y tratamiento específico de la enfermedad en aquellos casos en los que esté indicada. El uso de profilaxis secundaria o terapia de mantenimiento crónico en pacientes con infección por VIH con enfermedad de Chagas latente es controvertido, principalmente con el uso actual de antirretrovirales de alta potencia.

Histoplasmosis. No se indica profilaxis primaria debido a la falta de impacto de la misma en la supervivencia de los pacientes, aún en zonas de alta endemicidad. La profilaxis secundaria se realiza posterior a la fase de mantenimiento en las formas de histoplasmosis moderadas y graves. El tratamiento de elección es itraconazol, 200 mg/día por vía oral. La interrupción de la profilaxis secundaria puede estar indicada luego de haber recibido un año de itraconazol, en pacientes con recuentos de CD4 <150 células/μL y una carga viral de VIH indetectable. La terapia de supresión debe reanudarse si el recuento de CD4 baja a <150 células/μL. Los pacientes en estas condiciones deben evitar, en lo posible desarrollar actividades que puedan incrementar el riesgo de exposición a este hongo.

Coccidioidomicosis. No existe indicación para profilaxis primaria, si bien se ha sugerido la monitorización serológica con inicio de tratamiento con itraconazol o fluconazol ante la seroconversión en los residentes VIH+ en áreas endémicas con <250 células/μL. Previo a esta indicación

es importante descartar la presencia clínica de una coccidioidomicosis activa. La profilaxis secundaria consiste en itraconazol ofluconazol 200-400 mg/día; alternativamente, anfotericina B u otras formas liposolubles semanalmente. En el caso de meningitis, el tratamiento supresivo con fluconazol indefinido es de indicación en todos los casos debido a la alta tasa de recaídas.

Paracoccidioidomicosis. Existe poca experiencia en la coinfección con este hongo; sin embargo, después del tratamiento en el paciente agudo, se indica profilaxis secundaria con itraconazol o trimetoprima/sulfametoxazol. La profilaxis debe continuar hasta que la terapia antirretroviral eleve el recuento de CD4 entre 100-200 células/mL con una carga viral indetectable. El uso de trimetoprim/sulfametoxazol también es eficaz como profilaxis primaria y secundaria de la neumocistosis y como profilaxis primaria de la neurotoxoplasmosis.

SUSPENSIÓN DE LAS PAUTAS DE PROFILAXIS EN PACIENTES QUE RECUPERAN LA INMUNIDAD

La aparición de tratamientos antirretrovirales potentes, ha conseguido mejorar de forma parcial la inmunodepresión de muchos de estos pacientes y reducir de forma notable la incidencia de la mayoría de las infecciones oportunistas. Estudios recientes demuestran que muchos de estos pacientes han recuperado la inmunidad específica frente a determinadas infecciones y no las presentan en ausencia de profilaxis, lo cual ha motivado la modificación de las recomendaciones sobre profilaxis primaria y secundaria de infecciones oportunistas en pacientes infectados por VIH.

Toxoplasmosis cerebral. Datos de un estudio multicéntrico español demuestran que la profilaxis primaria y secundaria de la toxoplasmosis cerebral puede suspenderse en pacientes asintomáticos que vuelven a tener un recuento de CD4 superior a 200 células/μL (al menos durante 3-6 meses) y, al mismo tiempo, mantienen una carga viral controlada tras al menos 6 meses de TARGA. Dicha profilaxis ha de reiniciarse si los CD4 descienden por debajo de 200 células/μL.

Leishmaniasis. No hay datos que avalen la suspensión de las pautas de mantenimiento, aunque es posible que pueda realizarse en pacientes sin recaídas en más de 6 meses, y con CD4 > 200 células/μL o preferiblemente > 350 células/μL, durante más de 3 meses tras inicio del TARGA y de ser posible PCR para *Leishmania* en sangre o de antígeno en orina negativas. Ha de reiniciarse si los CD4 vuelven a descender a menos de 200 CD4/μL.

Isosporiasis. Puede considerarse la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes que alcanzan CD4 superiores a 200 células/μL durante más de 3 meses con TAR.

Microsporidiosis. El tratamiento de mantenimiento puede retirarse en pacientes asintomáticos con CD4 por encima de 200 células/μL durante más de 6 meses con TAR.

Citomegalovirus. La suspensión de la profilaxis secundaria sería una opción razonable y segura en paciente con buena respuesta al TAR caracterizada por un recuento de los linfocitos CD4 > 200/μL en pacientes con inactividad de la retinitis durante al menos 6 meses y Ag (o PCR) de CMV negativa al menos durante 6 meses. Podría suspenderse la profilaxis secundaria de CMV en

casos particulares con cifras de CD4 entre 100 y 200 céls/ μ L, aunque en casos de afección bilateral o lesiones cercanas a la mácula deberían sopesarse los pros y los contras de esta actitud.

Herpes simple. Se aconseja evaluar periódicamente la retirada del tratamiento supresor, ya que con el tiempo las recaídas de herpes genital disminuyen.

Mycobacterium avium-intracellulare. Dos estudios recientes, randomizados, a doble ciego, muestran que pueden suspenderse las profilaxis primaria y secundaria en pacientes con CD4 > 100 céls/ μ L y en tratamiento TAR, durante al menos 6 meses y que han recibido tratamiento para MAI durante al menos 12 meses.

Criptococosis. Si bien no hay estudios amplios que confirmen la inocuidad de suspender las pautas de tratamiento de mantenimiento de esta infección como para establecer una recomendación, cada vez hay más datos en ese sentido. Podría retirarse, en ausencia de síntomas, ante un recuento de CD4 > a 100 céls/ μ L durante al menos 3 meses y antígeno criptocócico negativo en suero.

Pneumocystis jiroveci. Un estudio multicéntrico español aleatorizado y otros estudios observacionales han demostrado que en pacientes con TAR que han recuperado parcialmente su inmunidad (CD4 por encima de 200 céls/ μ L al menos durante 3 meses) y mantienen una carga viral inferior a 5.000 copias/mL, se puede suspender la profilaxis primaria y secundaria de NPj. Ha de reiniciarse ante un descenso de CD4 por debajo de 200 céls/ μ L.

AISLAMIENTO Y PRECAUCIONES ESPECÍFICAS FRENTE A INFECCIONES QUE PRESENTAN LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH 1

Los pacientes infectados por VIH precisan con frecuencia procedimientos de aislamiento específicos para algunas de las infecciones oportunistas propias de su enfermedad de base. Los procedimientos de aislamiento establecen las medidas que evitan la transmisión de las enfermedades infecciosas y están encaminados a la protección de los pacientes, los familiares y el personal sanitario. Su indicación depende del agente causal, la localización de la infección y las vías de transmisión.

Tipos de aislamiento

Aislamiento respiratorio

Dirigido a prevenir las enfermedades transmisibles por vía aérea. Consiste en:

1. Lavado de manos al entrar en la habitación
2. Mascarilla
3. Lavado de manos al salir de la habitación
4. Visitas controladas

Directrices específicas

1. Muestras. El material contaminado con secreciones debe trasladarse con la técnica de «doble bolsa» (introducir la muestra en una primera bolsa dentro de la habitación y posteriormente, en una segunda, fuera)
2. Ropa. No sacudir, con objeto de evitar la diseminación de microorganismos
3. Traslados. El paciente debe llevar mascarilla al salir de la habitación y hasta que vuelva a ella

Aislamiento entérico

Dirigido a la prevención de enfermedades transmisibles por contacto directo o indirecto con material fecal infectado. Consiste en los siguientes pasos:

1. Lavado de manos al entrar en la habitación
2. Bata
3. Guantes
4. Polainas
5. Lavado de manos al salir de la habitación
6. Visitas restringidas

Directrices específicas

1. Material contaminado con excreciones (heces y orina). Mantener en lejía concentrada durante 10 min
2. Muestras. Deben trasladarse con la técnica de «doble bolsa»
3. Ropa. Debe cambiarse inmediatamente en caso de contaminación
4. Vajilla y cubiertos. Deben desinfectarse con lejía o calor, o bien utilizar material descartable
5. Colchones y almohadas. Deben cubrirse con una funda impermeable

Aislamiento de contacto

Tiene por objeto prevenir la transmisión de las enfermedades que se diseminan, sobre todo por contacto directo. Consiste en:

1. Lavado de manos al entrar en la habitación
2. Bata
3. Guantes
4. Mascarilla
5. Lavado de manos al salir de la habitación
6. Visitas restringidas

Directrices específicas

1. Debe utilizarse el sistema de «doble bolsa» para: a) ropa; b) apósitos y material fungible, y c) muestras de laboratorio
2. Colchones y almohadas. Deben cubrirse con fundas impermeables
3. Ropa. Debe cambiarse inmediatamente en caso de contaminación
4. Traslado. El celador debe utilizar bata y guantes

Aislamiento estricto

Encaminado a prevenir la transmisión de enfermedades contagiosas por contacto directo, indirecto y por vía aérea. Consiste en la suma de las medidas indicadas en los tres aislamientos anteriores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Melendez Rivera JG, Ciofoaia GA. Pneumocystis Jiroveci Prophylaxis. 2020 Aug 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32809365.
2. Salzer H, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration* 2018;96:52-65. doi: 10.1159/000487713.
3. Leung A, et al. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2019, 13, 38-48.
4. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Last update 2022.
5. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2022)
6. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. GeSIDA. Actualización 2021
7. Pettit A, Phillips P, Kurbatova E et al. Rifapentine with and without moxifloxacin for pulmonary tuberculosis in people with HIV (S31/A5349). *Clin Infect Dis* 2022.
8. Conradie F, Bagdasaryan T, Borisov S et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *NEJM* 2022.
9. WHO. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. March 2018.
10. Mejia R and Nutman T. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25(4): 458–463. doi:10.1097/QCO.0b013e3283551dbd.
11. HYPERLINK "<https://www.uptodate.com/contents/strongyloidiasis/abstract/5>" Requena-Méndez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, et al. Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97:64
12. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and

Indicaciones de aislamiento según el microorganismo aislado y la localización de la infección

<i>Microorganismo</i>	<i>Localización</i>	<i>Tipo de aislamiento</i>
Protozoos		
<i>Toxoplasma gondii</i>	SNC	NAE
	Pulmón	Respiratorio ¹
<i>Leishmania infantum</i>	Médula ósea	NAE
<i>Cryptosporidium</i>	Tubo digestivo	Entérico
	Vía biliar	NAE
<i>Isospora belli</i>	Tubo digestivo	Entérico
<i>Microsporidium</i>	Tubo digestivo	Entérico
<i>Giardia lamblia</i>	Tubo digestivo	Entérico
Hongos		
<i>Cryptococcus neoformans</i>	SNC	NAE
	Pulmón	Respiratorio
<i>Candida albicans</i>	Orofaringe	NAE
	Esófago	NAE
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pulmón	Respiratorio
<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmón	NAE
<i>Sporotrix schenckii</i>	Piel	NAE
	Pulmón	Respiratorio
Virus		
<i>Citomegalovirus</i>	Retina	NAE
	Tubo digestivo	NAE
	Vía biliar	NAE
	Pulmón	NAE
<i>Herpes simple</i>	Mucosa oral	NAE
	Piel	NAE
	Esófago	NAE ²
<i>Herpes zoster</i>	Piel	NAE ²
<i>Virus de la hepatitis B</i>	Hígado	NAE
<i>Papovavirus JC</i>	SNC	NAE
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Micobacterias		
<i>M. tuberculosis</i>	Pulmón	Respiratorio ³
	Extrapulmonar	NAE
<i>M. avium-intracellulare</i>	Pulmón	Respiratorio
	Tubo digestivo	Entérico
	Otras	NAE
<i>M.kansasii</i>	Pulmón	Respiratorio
Bacterias		
<i>Salmonella</i>	Tubo digestivo	NAE
<i>Shigella</i>	Tubo digestivo	NAE
<i>Campylobacter</i>	Tubo digestivo	NAE

Indicaciones de aislamiento según el microorganismo aislado y la localización de la infección

Microorganismo	Localización	Tipo de aislamiento
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pulmón	NAE
<i>Haemophilus influenzae</i>	Pulmón	NAE
	Endocarditis	NAE
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteriemia	NAE
	Portador (nasal, anal o cutáneo)	NAE ¹
Meticilín-resistente	Portador (nasal, anal o cutáneo)	De contacto
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infección	NAE
	Pulmón	Respiratorio
<i>Nocardia sp.</i>	Bacteriemia	NAE
	Pulmón	Respiratorio
	Piel	
<i>Rhodococcus equi</i>	SNC	NAE
	Pulmón	NAE ¹
	SNC	
	Piel	

Comentarios: ¹No se han descrito casos de contagio de persona a persona. ²Como norma general cualquier lesión ulcerada, exudativa o sangrante debe manipularse con guantes. ³Los primeros 15 días de tratamiento o si persiste baciloscopia positiva. ⁴Atención: algunos pacientes con tuberculosis y radiografía de tórax normal tienen baciloscopia de esputo positiva. Estos casos requieren aislamiento respiratorio. NAE, no aislamiento específico.

Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2022. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>

13. Pan American Health Organization. Guideline for the treatment of leishmaniasis in the Americas. Second edition. Washington, DC: PAHO; 2022. Available from: <https://doi.org/10.37774/9789275125038>.

14. Guidelines for diagnosing and managing disseminated Histoplasmosis among people living with HIV. PAHO/OMS. April 2020

15. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis external icon. Rev Soc Bras Med Trop 2017;50:715-40. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2017>

16. Fernández ML, Marson ME, Mastrantonio GE, Corti M, Fleitas U, et al. Benznidazole in Cerebrospinal Fluid: a Case Series of Chagas Disease Meningoencephalitis in HIV-Positive Patients. Antimicrob Agents Chemother 65: e01922-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01922-20>

17. Shikanai-Yasuda MA, Mediano MFF, Novaes CTG, Sousa ASd, Sartori AMC, Santana RC, et al. (2021) Clinical profile and mortality in patients with T. cruzi/HIV co-infection from the multicenter data base of the "Network for healthcare and study of Trypanosoma cruzi/HIV co infection and other immunosuppression conditions". PLoS Negl Trop Dis 15(9): e0009809. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009809>

18. Messina F, Corti M, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M, Santiso G. Histoplasmosis en pacientes con sida sin manifestaciones cutáneo-mucosas. Rev Chilena Infectol 2018;35:560

Capítulo 16

Características de los antimicrobianos que se recomiendan para profilaxis o tratamiento de las infecciones oportunistas en los pacientes infectados por el VIH

María Martínez-Rebollar, Berta Torres, Lorena de la Mora,
Alberto Foncillas, Ana González, Josep Mallolas

Aciclovir	Gentamicina
Albendazol	Imipenem
Amikacina	Isoniacida
Ampicilina-amoxicilina	Itraconazol
Anfotericina B	Levofloxacino
Anidulafungina	Linezolid
Antimoniato de meglumina	Metronidazol
Atovaquona	Miconazol
Azitromicina	Miltefosina
Capreomicina	Minociclina
Caspofungina	Moxifloxacino
Cefepima	Nistatina
Ceftazidima	Nitazoxanida
Ceftriaxona	Ofloxacino
Cicloserina	Paromomicina
Cidofovir	Penicilina
Ciprofloxacino	Pentamidina
Claritromicina	Piperacilina
Clindamicina	Piracinamida
Clofazimina	Pirimetamina
Cloxacilina	Posaconazol
Cotrimoxazol	Primaquina
Dapsona	Rifabutina
Doxiciclina	Rifampicina
Eritromicina	Rifapentina
Espiramicina	Sulfadiazina
Estreptomicina	Sulfadoxina
Etambutol	Tigeciclina
Etionamida	Tinidazol
Famciclovir	Trimetoprima
Flucitosina	Vancomicina
Fluconazol	Voriconazol
Foscarnet	Apéndice. Sustancias químicas, nombres comerciales y forma de presentación
Ganciclovir	

Este capítulo contiene, por orden alfabético, todas las sustancias químicas que se mencionan en los capítulos del tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas.

Para cada sustancia química, así como para las vacunas, se cita un nombre comercial, el laboratorio fabricante y las formas de presentación. Los medicamentos no comercializados en ningún país del mundo sólo pueden utilizarse en el contexto de un ensayo clínico o bien obtenerse para «uso compasivo»*. Los medicamentos no comercializados en España pero sí en algún otro país pueden también obtenerse por cualquiera de los procedimientos anteriores o bien a través de los Departamentos de Medicamentos Extranjeros dependientes del Ministerio de Sanidad.

Aunque los autores han realizado todos los esfuerzos posibles para asegurar que los datos proporcionados en las tablas sean completos y veraces, siempre es aconsejable consultar los propios prospectos de los medicamentos. En este sentido, recomendamos consultar las páginas web: <http://www.portalfarma.com> así como <http://www.vademecum.es> para obtener información detallada y actualizada de cada producto. Las interacciones farmacológicas que pueden tener relevancia en una persona VIH se especifican en el capítulo 27..

ACICLOVIR (VALACICLOVIR)

Dosificación. Adultos: oscila entre 1 y 4 g/día repartidos en 5 tomas vo, y entre 15-30 mg/kg/día repartidos en 3 administraciones iv. Valaciclovir: Varicela-Zóster oral 1 g/8 h; Herpes simple oral 1 g/12 h. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 5-15 mg/kg cada 8 horas. El valaciclovir es un valiléster del aciclovir con una biodisponibilidad oral 3-4 veces superior y que se hidroliza a aciclovir en minutos.

Dosificación en la insuficiencia renal. Si FG > 50: sin cambios. FG 30-50: 200-800 mg/6 h, oral; 5-10 mg/kg/12 h iv. FG 10-30: 200-800 mg/8 h oral; 5-10 mg/kg/día iv. FG < 10: 400-800 mg/12 h oral; 2,5-6 mg/kg/día iv. Es dializable (no en diálisis peritoneal), por lo que se administra la dosis habitual para insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < de 10 mL/min) y un suplemento de 2,5 mg/kg al finalizar la sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 50 %. Suele ser suficiente para tratar infecciones como la encefalitis herpética.

Efectos adversos. Flebitis, temblor, confusión, convulsiones, coma, hipotensión, insuficiencia renal, hematuria, aumento de transaminasas, exantema cutáneo, náuseas, cefalea, sudación, diarrea, vértigo, fiebre, insomnio, alteraciones menstruales, acné, linfadenopatías, odinofagia y calambres musculares.

ALBENDAZOL

Dosificación. Adultos: 400 mg cada 12-24 horas vo. Pediatría: 10 mg/kg/día vo en 2 dosis (máx. 800 mg/día).

Efectos adversos. Diarrea, dolor abdominal y, raras veces, leucopenia, agranulocitosis, oligospermia, alopecia, hipersensibilidad cutánea, fiebre, aumento de las transaminasas, anemia aplásica y fracaso renal agudo.

AMIKACINA

Dosificación. 15 mg/kg/día repartido en 2 administraciones im o iv. Pediatría: 15-20 mg/Kg/día im o iv en 1, 2 ó 3 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. La dosis habitual de 7,5 mg/kg cada 12 horas no se modificará hasta que el aclaramiento de creatinina no descienda por debajo de 50 mL/min, y se administrará cada 24-36 horas si es de 50-10 mL/min y cada 36-48 horas si es inferior a 10 mL/min. Hemodiálisis: se elimina el 50-100 %. Después de una sesión de hemodiálisis se administrará una dosis adicional de 5-7,5 mg/kg además de la dosificación propia por insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min).

Difusión al LCR. El 15-24 %. No obstante, no suele ser suficiente para tratar infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Ototoxicidad y toxicidad vestibular (3-30 %), nefrotoxicidad (1-30 %) y parálisis neuromuscular.

AMPICILINA-AMOXICILINA (ÁCIDO CLAVULÁNICO)

Dosificación. La amoxicilina se emplea a la dosis de 0,5-1 g cada 6-8 horas vo (absorción del 80 %). Para aumentar su espectro antimicrobiano se administra junto a ácido clavulánico (62,5-125 mg cada 8 h) vo o iv. La ampicilina puede administrarse vo (absorción del 50 %), im o iv a la dosis de 4-12 g/día repartidos en 4 o 6 tomas. Pediatría: amoxicilina: 40 mg/Kg/día vo, en 3 dosis. Ampicilina: 50 mg/Kg/día vo en 4 dosis; 100-120 mg/Kg/día im o iv en 4 dosis..

Dosificación en la insuficiencia renal. Amoxicilina: la dosis habitual cada 8 horas pasa a ser cada 12 horas con un aclaramiento de creatinina entre 50 y 10 mL/min, y cada 12-24 horas si el aclaramiento es inferior a 10 mL/min. Ampicilina: la dosis habitual cada 6 horas pasa a ser cada 8 horas cuando el aclaramiento está entre 50 y 10 mL/min y cada 12 horas si está por debajo de 10 mL/min. Son sustancias dializables (20-50 %) (no en diálisis peritoneal), por lo que además de la dosificación propia de la insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min), después de cada sesión de diálisis se administrará 1 g de amoxicilina o ampicilina, y si se utiliza amoxicilina/ácido clavulánico debe suplementarse con 500 y 125 mg, respectivamente, si es una terapia vo y 1.000 y 200 mg si es iv.

Difusión al LCR. Amoxicilina: el 5-10 %. Ampicilina: el 8-13 %. La administración iv de ampicilina puede alcanzar niveles terapéuticos en el LCR para gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Exantema cutáneo, diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, leucopenia, eosinofilia, aumento de transaminasas, convulsiones, nefropatía y anafilaxia.

ANFOTERICINA B

Dosificación. Desoxicolato debido a los efectos adversos ha sido sustituido por formulaciones lipídicas para tratamientos iv. Complejo lipídico: 2,5-5 mg/kg/día iv. Forma liposómica: 1-3 mg/kg/día iv.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 10: sin cambios. FG < 10: 3 mg/kg/día.

Difusión al LCR. El 2-3 %. Suele ser suficiente para tratar infecciones del SNC por hongos sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Insuficiencia renal, fiebre, flebitis, hipopotasemia, arritmias cardíacas, hipotensión, hipomagnesemia, dolor abdominal, vómitos y anemia normocítica- normocroma. La perfusión rápida (<1 h) de la forma convencional puede provocar hipotensión. Excepcionalmente, *shock* anafiláctico, hipoacusia, vértigo e insuficiencia hepática aguda.

ANIDULAFUNGINA

Dosificación. Adulto: 200 mg iv el primer día seguido de 100mg/día. Pediatría: iv 3mg/kg el primer día, seguido de 1, 5mg/kg.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG>10; sin cambios, FG < 10: 100mg/día. No dializa, dosis de 100mg/día.

Efectos adversos. Flebitis en la vía de administración, cefalea, signos relacionados con la liberación de histamina(eritema o edema facial, urticaria, broncoespasmo, náuseas, dolor abdominal y diarrea) hipotensión, toxicodermia, fiebre, elevación de transaminasas y GGT (transitoria), hipopotasemia, hipomagnesemia.

ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (GLUCANTIME)

Dosificación. 20 mg/kg/día, con un máximo de 850 mg/día im o iv.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios.

Efectos adversos. Anorexia, náuseas, vómitos, mialgias, cefalea, letargia, cambios electrocardiográficos (inversión de la onda T y alargamiento del intervalo QT), alteraciones renales (raras), anemia hemolítica, fiebre, diarrea y raramente muerte súbita (con la administración iv). Dolor local (im). Toxicidad renal. Hiperamilasemia y pancreatitis. Hipertransaminasemia.

ATOVAQUONA

Dosificación. 750 mg cada 12 horas vo. Absorción oral muy errática que aumenta con la presencia de comida.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 10, sin cambios. FG < 10: contraindicado

Difusión al LCR: 1 %

Efectos adversos. Cefalea, náuseas, vómitos, erupción cutánea, fiebre y aumento moderado de las transaminasas.

AZITROMICINA

Dosificación. Adultos: 500 mg el primer día, seguidos de 250 mg/día 4 días más o 500 mg/día durante 3 días. Ésta es la dosificación que se aconseja para tratar infecciones respiratorias, de piel y partes blandas o enfermedades de transmisión sexual. No se ha definido todavía la dosis en el hombre para tratar infecciones como la toxoplasmosis. Pediatría: 10 mg/kg/día vo el primer día, seguido de 5 mg/kg/día.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios.

Difusión al LCR: Inferior al 5 %

Efectos adversos. En menor grado que otros macrólidos, como eritromicina, puede provocar

dolor abdominal, náuseas, vómitos, hipersensibilidad cutánea y eosinofilia. Ototoxicidad si se emplean dosis altas en tratamientos prolongados (1 g/día durante 30 días).

CAPREOMICINA

Dosificación. 15 mg/Kg/día im-iv (máximo 1g/día) en 1 dosis. Pediatría: 20 mg/Kg/día (máximo 1g/día) en 1 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 20: sin cambios. FG 20: 1g/2 días.

Efectos adversos. Toxicidad ótica y vestibular similar a la de los aminoglucósidos. Toxicidad renal tubular y glomerular. La toxicidad tubular puede originar alcalosis y pérdidas de potasio y otros iones. Eosinofilia, leucopenia, dolor local e induración en el lugar de la inyección im.

CASPOFUNGINA

Dosificación. 70 mg iv el 1^{er} día, seguidos de 50 mg/día. Diluir en 250 mL de suero fisiológico. Administrar en 60 min (no es estable en soluciones que contengan glucosa). Pediatría: 70 mg/m² iv seguido de 50 mg/m².

Dosificación en insuficiencia renal. Sin cambios

Difusión al LCR. Inferior al 5 %

Efectos adversos. Prurito o flebitis en el lugar de la administración, cefalea, signos relacionados con la liberación de histamina (eritema o edema facial, urticaria, broncoespasmo, náuseas, dolor abdominal y diarrea), toxicodermia (más frecuente en pacientes que reciben concomitantemente itraconazol), fiebre, elevación de transaminasas (habitualmente transitoria).

CEFEPIMA

Dosificación. 1-2 g/8-12 h im o iv. Pediatría: 100-150 mg/kg/día en 3 dosis

Dosificación en insuficiencia renal: FG > 60: sin cambios. FG 30-60: 1-2 g/12h. FG 10-30: 1 g/12 h. Hemodiálisis: dializa 68 %. Diálisis peritoneal: dializa < 68 %.

Difusión al LCR. Inferior al 10%

Efectos adversos. Flebitis, exantema, eosinofilia, fiebre, disfunciones plaquetarias, trombocitopenia, prueba de Coombs positiva, neutropenia, nefrotoxicidad, aumento de las transaminasas, diarrea, náuseas y litiasis biliar. Toxicidad neurológica (encefalopatía, mioclonías, confusión, convulsiones) en pacientes con insuficiencia renal cuando se emplean dosis altas (2 g/8 h).

CEFTAZIDIMA

Dosificación. Adultos: 1-2 g cada 8-12 horas im o iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 100-150 mg/kg/día en 3 dosis

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 50: sin cambios. FG 30-50: 1-2g/12 h. FG 10-30: 1g/día. FG < 10: 1g/1-2 días. Es dializable (50-100 %), por lo que a la dosis correspondiente por insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) se debe añadir 1 g después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 21,5 % de la concentración sérica. Suele ser suficiente para tratar las infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Flebitis en el punto de administración, erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, reacción de Coombs positiva, neutropenia, trombocitosis, aumento de transaminasas, diarrea, insuficiencia renal y sobreinfecciones (enterococo).

CEFTRIAXONA

Dosificación. Adultos: 1-4 g/día im o iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 50-100 mg/kg/día, 1-2 dosis

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios. No es dializable.

Difusión al LCR. 5-10%. Se consiguen niveles terapéuticos para tratar infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Flebitis, exantema, eosinofilia, fiebre, disfunciones plaquetarias, trombocitopenia, prueba de Coombs positiva, neutropenia, nefrotoxicidad, aumento de las transaminasas, diarrea, náuseas y litiasis biliar.

CICLOSERINA

Dosificación. Adultos: 250-500 mg/12 h, oral. Pediatría: 7-10 mg/kg/día vo repartidos en 2 tomas (máx. 1 g/día).

Dosificación en la insuficiencia renal. Cuando el aclaramiento de creatinina está entre 50 y 10 mL/min, la dosis pasa a situarse entre 250-500 mg/día y cuando es < 10 mL/min, pasa a ser de 250 mL/día. Es dializable (50 %).

Difusión al LCR. 90%

Efectos adversos. Convulsiones, psicosis, cefalea, somnolencia, neuropatía periférica, hiperproteinorrea y hiperreflexia.

CIDOFOVIR

Dosificación. Adultos: 5 mg/kg/día iv, una vez cada 7 días durante 2 semanas para la inducción y después una vez cada 2 semanas para el mantenimiento. Se administrará concomitantemente con probenecid vo 2 g 3 horas antes del cidofovir, 1 g 2 horas después y 1 g 8 horas después. Pediatría: no se dispone de datos.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG >90: sin cambios. FG 90-50: 3 mg/kg/7 días. FG < 50: evitarlo.

Difusión al LCR. No se dispone de datos.

Efectos adversos. Proteinuria, insuficiencia renal, síndrome de Fanconi, uveítis, neutropenia, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, hipotonía ocular, acidosis metabólica, aunque se dispone de pocos datos podría ser carcinogénico, mutagénico y afectar la fertilidad.

CIPROFLOXACINO

Dosificación. Adultos: 250-750 mg cada 12 horas vo (absorción 69-85 %) y 200-400 mg cada 12 horas iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): no se recomienda su uso en pacientes pediátricos, aunque posiblemente se trate de un fármaco seguro en ellos, 15 mg/kg/día vo en 2 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 30: sin cambios. FG < 30: 500 mg/día oral; 200

mg/8-12 h iv. Es dializable en el 25 %, por lo que a la dosis que le corresponde por tratarse de una insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) se deben añadir 250-500 mg después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 1-20 %. Suelen alcanzarse niveles terapéuticos para gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales, aumento de transaminasas, nefrotoxicidad, artralgias, cefalea, alucinaciones, erupciones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, eosinofilia, tendinitis del tendón de Aquiles con posible rotura, posible alteración del cartilago de crecimiento en los niños, cristaluria, anemia, leucopenia, eosinofilia y trombocitosis.

CLARITROMICINA

Dosificación. Adultos: 250-500 mg cada 12 horas vo. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 7,5 mg/kg de peso cada 12 horas (máximo 250 mg).

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios.

Difusión al LCR. Mínima.

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales: náuseas, diarrea, dispepsia y dolor abdominal. Hepatitis colestásica. Mucositis. Ototoxicidad si se emplea a dosis altas durante tiempo prolongado.

CLINDAMICINA

Dosificación. Adultos: 150-600 mg cada 6-8 horas vo o iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 25-40 mg/kg/día repartidos en 3-4 tomas.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios. No es dializable.

Difusión al LCR. Mínima.

Efectos adversos. Colitis pseudomembranosa, diarrea, dolor abdominal, anafilaxia, exantema, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia y hepatotoxicidad.

CLOFACIMINA

Dosificación. Adulto: oral 50-100 mg/día en 1 dosis. Niño: oral 1 mg/kg/día en 1 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. sin cambios. Hemodialisis: no hay datos.

Efectos adversos. Intolerancia gástrica, pigmentación cutánea (rojo oscuro) y líquidos corporales. Degeneración retiniana. Prurito, fotosensibilidad. Sequedad ocular por efecto anticolinérgico.

CLOXACILINA

Dosificación. Adultos: hasta 150 mg/kg/día en 3-4 administraciones vo (se absorbe el 50 %), im (muy poco utilizada) o iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 12,5-25 mg/kg cada 6 horas.

Dosificación en la insuficiencia renal. Cuando el filtrado glomerular es inferior a 10 mL/min, la dosis es de 0,5-2 g/6-8 horas iv. La dosis oral no se modifica. No es dializable.

Difusión al LCR. Mínima.

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas, aumento de transaminasas, eosinofilia y leucopenia.

COTRIMOXAZOL (TRIMETOPRIMA Y SULFAMETOXAZOL 1:5)

Dosificación. Adultos: oscilará entre 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol vo 3 veces por semana en la profilaxis de la neumonía por *P. jiroveci*, hasta 20 mg de trimetoprima/kg/día más 100 mg de sulfametoxazol/kg/día, repartidos en 4 tomas vo o iv para el tratamiento agudo de dicha entidad. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 6-12 mg/kg/día de trimetoprima y 50-60 mg/kg/día de sulfametoxazol, repartidos en 2 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 30: sin cambios. FG 30-10: 160/800 mg/día. FG < 10: 80/400 mg/día. Tanto trimetoprima como sulfametoxazol son dializables, por lo que, además de la dosis que le corresponda por tratarse de una insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min), después de cada sesión de diálisis se recomienda una dosis suplementaria.

Difusión al LCR. Sulfametoxazol al 25-30 % y trimetoprima al 40 % del nivel sérico. Puede alcanzar niveles terapéuticos para el tratamiento de infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Exantema cutáneo (en más del 50 % de los pacientes infectados por el VIH), leucopenia, náuseas, vómitos y fiebre. Con menor frecuencia trombocitopenia, granulopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica (en los déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa), anemia megaloblástica, diarrea, anorexia, eritema nudoso, eritema multiforme (incluso síndrome de Stevens-Johnson), anafilaxia, vasculitis necrosante, colitis pseudomembranosa, insuficiencia renal, insuficiencia hepática con ictericia, elevación de los niveles de fenitoína, glositis y neurotoxicidad. Muy raramente bocio, hipotiroidismo, hiperpotasemia, artritis y alteraciones psíquicas.

DAPSONA

Dosificación. Adultos: oscilará entre 100 mg/semana y 100 mg/día vo según la indicación. Pediatría (excluyendo recién nacidos): en niños menores de 5 años, 25 mg/día, y en mayores de 5 años, 50-100 mg/día.

Dosificación en la insuficiencia renal. Se elimina el 70-80 % por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 mL/min).

Difusión al LCR. Más del 50 % del nivel sérico.

Efectos adversos. Anemia hemolítica, metahemoglobinemia (cuando se emplean dosis superiores a 200 mg/día o con dosis menores si el paciente tiene un déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa), náuseas, vómitos, anorexia, hematuria, albuminuria, síndrome nefrótico, fiebre, prurito, exantema, neuropatía periférica, anemia aplásica, agranulocitosis y síndrome mononucleósico-like, también denominado síndrome por sulfonas (fiebre, ictericia, dermatitis y linfadenopatías).

DOXICICLINA

Dosificación. Adultos: 100-200 mg vo (se absorbe el 90-100 %) o iv repartidos en 1 ó 2 tomas al día. Pediatría (excluyendo recién nacidos): las tetraciclinas no se recomiendan en pacientes menores de 12 años: 2,2 mg/kg cada 12-24 horas.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios mientras el filtrado glomerular sea inferior a 30 mL/min, ante el que la dosis pasa a ser de 100 mg/día. No es dializable.

Difusión al LCR. El 12-20 %. No obstante, no es un fármaco de primera elección para el tratamiento de infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, colitis pseudomembranosa, sobreinfecciones por *Candida albicans*, reacciones de hipersensibilidad (cruzadas con las restantes tetraciclinas), fotosensibilidad, pigmentación característica de los dientes en los niños (se deposita en los huesos y dientes en crecimiento), hepatotoxicidad, agravamiento de insuficiencia renal preexistente, leucopenia e hipertensión endocraneal benigna.

ERITROMICINA

Dosificación. Adultos: 250-500 mg cada 6 horas vo (se absorbe el 18-45 %), y 250 mg a 1 g cada 6 horas iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): vo, 7,5-12,5 mg/kg cada 6 horas, y por vía parenteral, 3,75-12,5 mg/kg cada 6 horas.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios. No es dializable.

Difusión al LCR. Entre el 6 y el 10 %. No es suficiente para tratar infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Dolor abdominal, náuseas, vómitos, hipersensibilidad cutánea, eosinofilia, aumento de transaminasas e ictericia colestásica (más con el estolato que con el etilsuccinato); es ototóxica a altas dosis.

ESPIRAMICINA

Dosificación. Adultos: 1-2 g/12 h vo. Pediatría: 50-100 mg/kg/día vo en 2-3 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios.

Efectos adversos. Diarrea, náuseas, vómitos, parestesias, vértigo, epigastralgias y eosinofilia.

ESTREPTOMICINA

Dosificación. Adultos: 0,5-1 g/día im repartidos en 1-2 tomas. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 10-15 mg/kg cada 12 horas.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 50: sin cambios. FG 50-10: 1g/1-3 días. FG < 10: 0,5-1 g/3-4 días. Se dializa de forma lenta (50 %), por lo que a la dosificación propia de la insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) se deben añadir 0,5 g después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 20 %. No suelen alcanzarse niveles terapéuticos en LCR para el tratamiento de infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Alteraciones auditivas y vestibulares, fiebre, bloqueo neuromuscular, erupciones cutáneas, parestesias, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, discrasias sanguíneas y linfadenopatías.

ETAMBUTOL

Dosificación. Adultos: 15-25 mg/kg/día en dosis única vo o iv. Pediatría: no se recomienda en edad pediátrica; 15-20 mg/kg/día en dosis única vo o iv.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 50: sin cambios. FG 50-10: 15 mg/kg/día. FG < 10: 15 mg/kg/2 días. Se dializa en el 50 %.

Difusión al LCR. El 25 %.

Efectos adversos. Neuritis óptica, erupciones cutáneas, fiebre, neuropatía periférica, hiperuricemia y artralgias.

ETIONAMIDA

Dosificación. Adultos: 15 mg/kg/día vo repartidos en 2 dosis (máximo 750 mg-1 g/día). Pediatría: 20 mg/kg/día vo en 3 dosis (máximo 750 mg/día).

Dosificación en la insuficiencia renal. Sólo se modificará la dosificación cuando el filtrado glomerular sea inferior a 10 mL/min y en este caso se administrarán 5 mg/kg/día.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, sabor metálico, hepatitis tóxica, neurotoxicidad y bocio.

FAMCICLOVIR

El famciclovir se desacetila y se oxida a su paso por la mucosa intestinal y el hígado y se convierte en penciclovir.

Dosificación. Adultos: 250-500 mg/8-12 horas vo. Pediatría: no se dispone de datos.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 60 mL/min, sin cambios; entre 60-40, 500 mg/12 horas; entre 40-20, 500 mg/24 horas; si es menor de 20, no se dispone de datos.

Efectos adversos. Cefalea, náuseas, diarrea, exantema, confusión, neutropenia, aumento de transaminasas.

FLUCITOSINA

Dosificación. Entre 100-150 mg/kg/día repartidos en 4 tomas vo o iv.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 40: sin cambios. FG 20-40: 37,5 mg/kg/12 h. FG 10-20: 37,5 mg/kg/día. FG < 10: 37,5 mg/kg/1-2 días.

Difusión al LCR. El 60-100 %. Es útil junto a anfotericina B para el tratamiento de las infecciones del SNC por hongos sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Toxicidad hematológica en forma de leucopenia, anemia y trombocitopenia, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, hepatotoxicidad, exantema cutáneo y raramente anemia aplásica. Excepcionalmente neurotoxicidad en forma de vértigo, alucinaciones, confusión y cefalea.

FLUCONAZOL

Dosificación. Oscilará entre 50 y 800 mg/día según indicación vo o iv.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 20: sin cambios. FG < 20: 100-200 mg/día. Es dializable en el 20-50 %.

Difusión al LCR. El 50-90 %. Alcanza niveles terapéuticos en el LCR para el tratamiento de las infecciones del SNC por hongos sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, aumento de las transaminasas, exantema cutáneo (en ocasiones grave), molestias abdominales y sobreinfección por *Candida krusei* y *Candida glabrata*.

FOSCARNET

Dosificación. Adulto: 90 mg/kg/12 horas iv, 2 semanas seguido de 90-120mg/kg/día iv al menos dos semanas más (para tratamiento de CMV). En profilaxis de infección por CMV pueden emplearse 60 mg/kg/12h iv, 7 días, seguidos de 90 mg /kg/día iv.

Dosificación en la insuficiencia renal. Cuando el aclaramiento de creatinina está entre 80 y 90 mL/min, se administrarán 60-70 mg/kg/día; cuando es de 50-20 mL/min, 50-70 mg/kg/día y si es < 20 mL/min, se considera contraindicado. Es dializable en el 50 %, por lo que se recomienda una dosis suplementaria de 60 mg/kg después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 13-68 %.

Efectos adversos. Nefrotoxicidad, alteraciones del calcio sérico, hipomagnesemia, anemia, convulsiones, alteraciones del fósforo sérico, irritación local en el punto de inyección, náuseas, vómitos y cefalea, hipopotasemia, neutropenia, arritmia, diabetes insípida nefrogénica, úlceras orales y genitales.

GANCICLOVIR (VALGANCICLOVIR)

Dosificación. Inducción: 5 mg/kg cada 12 horas durante 14-21 días iv (vo se absorbe menos del 5 %). Mantenimiento: 5 mg/kg en dosis única diaria. 0,2 mg intravítreo. Implantes intraoculares que contienen 6 mg de ganciclovir y lo liberan a 1 µgr/h (duración aproximada 8 meses).

El valganciclovir es el valiléster de ganciclovir que se hidroliza en el intestino rápidamente a ganciclovir. Dosificación de valganciclovir: 1.800 mg/día en 2 dosis vo durante 21 días para la inducción y 900 mg/día para el mantenimiento. Pediatría (ganciclovir): inducción 10 mg/Kg/día iv en dos dosis, 14 días. Mantenimiento: 5 mg/Kg/día en dosis única.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 50: sin cambios. FG 50-20: 2,5 mg/kg/12 h. FG 20-10: 2,5 mg/kg/día o 1 g/día oral. FG < 10: 1,25 mg/kg/día o 500 mg (3 días/semana) oral. La hemodiálisis disminuye la concentración de ganciclovir en el 50-100%. Dosis de 1,25 mg/kg iv después de la diálisis.

Difusión al LCR. El 24-67 %.

Efectos adversos. Neutropenia (en el 40-60 %), trombocitopenia, vómitos, diarrea, toxicidad gonadal, alteraciones mentales y hepatotoxicidad. En el animal de experimentación puede ser teratogénico y carcinogénico.

GENTAMICINA

Dosificación. 5-7 mg/kg/día repartidos en 1-2 tomas im o iv. Tiene una absorción mínima vo y puede usarse para esterilización intestinal asociado a otros antibióticos. Se había utilizado en

ocasiones por vía intratecal en casos de meningitis. Pediatría: 3-7,5 mg/Kg/día im o iv en 1-3 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 60: sin cambios. FG 60-40: 5 mg/kg/día; FG 40-20: 5 mg/kg/2 días. FG < 20: 2 mg/kg/2 días. En la diálisis se administra la dosis habitual para insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) y un suplemento de 1-1,5 mg/kg después de cada sesión. Se dializa en el 50-100 %.

Difusión al LCR. El 10-30 %. No suelen alcanzarse niveles terapéuticos para tratar infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Nefrotoxicidad (insuficiencia renal y proteinuria), ototoxicidad (fundamentalmente vestibular), fiebre, erupciones cutáneas, bloqueo neuromuscular y psicosis tóxica; en niños puede causar hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia.

IMPENEM

Dosificación. Adultos: de 500 mg a 1 g cada 6-8 horas im o iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): en niños menores de 3 años, 25 mg/kg cada 6 horas y en mayores de 3 años, 15 mg/kg cada 6 horas iv. La absorción vo es mínima.

Dosificación en la insuficiencia renal. Cuando el filtrado glomerular sea de 80-50 mL/min, la dosis es de 500 mg cada 6-8 horas; cuando está entre 50-10 mL/min, de 500 mg cada 12 horas, y cuando es inferior a 10 mL/min, de 250-500 mg cada 24 horas. Es dializable (40 %), motivo por el cual, a la dosificación que le corresponde por tratarse de una insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) se debe administrar siempre una dosis suplementaria de 7,5 mg/kg después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 20-30 %.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, hipersensibilidad cruzada en otros betalactámicos, aumento de transaminasas, leucopenia, eosinofilia, prueba de Coombs positiva y convulsiones.

ISONIACIDA

Dosificación. Adultos: 5 mg/kg/día. La dosis habitual es de 300 mg/día vo (en dosis única en ayunas) o iv. Pediatría: 10 mg/kg/día (máximo 300 mg/día) en dosis única.

Dosificación en la insuficiencia renal. Si el filtrado glomerular es inferior a 30 mL, 300 mg cada 48 horas. Es dializable (50-100 %), por lo que a la pauta habitual en una insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) se debe administrar un suplemento de 300 mg después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 20 %.

Efectos adversos. Erupciones cutáneas, efecto antabús, neurotoxicidad y discrasias hemáticas. Hepatitis en 10-15% de pacientes tratados

ITRACONAZOL

Dosificación. Por vía iv, 200 mg/12 h, 2-3 días seguido de 200 mg/día. 200 mg/8 h, 3 días seguido de 200 mg/12-24 h, vo.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG < 10: 50% de la dosis. No es dializable.

Difusión al LCR. Inferior al 5 %. Concentración subterapéutica.

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales, aumento de transaminasas, hepatitis colestásica, posible alopecia, trastornos cerebelosos, hipertrigliceridemia, hipopotasemia e insuficiencia suprarrenal (con dosis de 600 mg/día o superiores)

LEVOFLOXACINO

Dosificación. 500 mg/día vo o iv. No se recomienda en pediatría.

Dosificación en insuficiencia renal. FG > 50 mL/min, sin cambios; FG 50-20 mL/min, 250 mg/día; FG < 20 mL/min, 250 mg/48 h.

Efectos adversos. Similar al resto de quinolonas, como ciprofloxacino u ofloxacino.

LINEZOLID

Dosificación. 600 mg/12 h vo o iv. Pediatría: en niños de mas de 3 meses, 10 mg/Kg/12 h.

Dosificación en insuficiencia renal. Sin cambios.

Difusión al LCR. 70 %

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. En tratamientos prolongados (>2 semanas) se ha observado trombo- citopenia y anemia reversibles al retirar el tratamiento (10 % casos). En caso de insuficiencia renal (FG <50 mL/min) el riesgo de aparición de trombocitopenia con tratamientos prolongados es mayor. La suspensión oral contiene fenilalanina (contraindicada en pacientes con fenilcetonuria). Produce una inhibición débil y reversible de la monoaminooxidasa (especialmente de la isoenzima B), por lo que se recomienda evitar la ingesta simultánea de alimentos ricos en tiramina (algunos quesos, vino tinto, cerveza, soja) y el tratamiento con adrenérgicos, serotoninérgicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina. Neuritis óptica y polineuritis con tratamientos prolongados (parcialmente reversibles al retirar el fármaco). Acidosis láctica.

METRONIDAZOL

Dosificación. Aproximadamente 7,5 mg/kg cada 6 horas, o 250-750 mg cada 8-12 horas vo (absorción del 80 %) iv y muy raramente rectal (absorción del 67-82 %) o vaginal (absorción del 20%). Pediatría: 15-35 mg/Kg/día vo o iv en 3 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 10: sin cambios. FG < 10: 250 mg/8 h. Es dializable (50-100 %), por lo que después de cada sesión de diálisis se administrará una dosis suplementaria de 250 mg.

Difusión al LCR. El 100 %. Alcanza niveles terapéuticos para tratar infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, alteraciones cerebelosas, ataxia, encefalopatía, neuropatía periférica, cefalea, parestesias, convulsiones, pancreatitis, trombocitopenia, neutropenia, urticaria, pigmentación oscura de la orina por presencia de metabolitos fotosensibles y ginecomastia. En el animal de experimentación puede ser carcinogénico.

MICONAZOL

Dosificación. Adultos: Debido a la elevada incidencia de efectos adversos, actualmente sólo se emplea por vía tópica. Por vía intravaginal 100mg (5ml de crema) /día. Por vía tópica 1 aplicación de gel o crema/12 horas. Pediatría: igual que adulto

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios. No es dializable.

Difusión al LCR. Muy variable, del 3-48 %.

Efectos adversos. Vía tópica: reacciones locales en forma de prurito, eritema y urticaria. Vía sistémica: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, transaminitis, mareos, somnolencia, temblor, convulsiones, flebitis, anemia, trombocitosis, trombocitopenia, leucopenia, hiponatremia e hiperlipemia. Raramente anafilaxia y psicosis.

MILTEFOSINA

Dosificación. Adultos: oral 1.5-2.5 mg/kg/día (máximo 150mg /día) 12 semanas en la leishmaniasis post Kala-azar; 28 días en la leishmaniasis cutánea. Administrar después de la comida. Pediatría: > 9 kg igual que en el adulto.

Efectos adversos. Cinetosis (mareos y pérdida del equilibrio), leucocitosis, trombocitosis, irritación gastrointestinal con náuseas/vómitos, diarrea, constipación, toxicidad renal, toxicidad hepática y ocular. También se han observado aumentos de las transaminasas.

MINOCICLINA

Dosificación. Adultos: dosis inicial de 200 mg seguidos de 100 mg cada 12 horas vo o iv (absorción vo del 90-100 %). Pediatría (excluyendo recién nacidos): en niños mayores de 10-12 años, 4 mg/kg como dosis inicial, seguidos de 2 mg/kg cada 12 horas. Como todas las tetraciclinas, no se recomiendan en niños menores de 10-12 años.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios. No es dializable.

Difusión al LCR. El 50 %.

Efectos adversos. Toxicidad vestibular reversible, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, diarrea, hipersensibilidad, fotosensibilidad, pigmentación característica de los dientes en los niños (las tetraciclinas se depositan en los dientes y huesos en crecimiento), nefritis intersticial, leucopenia e hipertensión intracraneal benigna.

MOXIFLOXACINO

Dosificación. 400 mg/día vo. No se recomienda en pediatría.

Dosificación en insuficiencia renal. Sin cambios.

Efectos adversos. Similar al resto de quinolonas como ciprofloxacino u ofloxacino.

NISTATINA

Dosificación. Adultos: 3 MU/día repartidas en unas 3 tomas vo y tópicas (prácticamente no se absorbe). Pediatría (excluyendo recién nacidos): 1,5-3 MU/día repartidas en 3 tomas.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios.

Difusión al LCR. Nula.

Efectos adversos. Molestias gastrointestinales y diarrea.

NITAZOXANIDA

Dosificación. Adulto: 500 mg/8-12 h vo. Pediatría: >12 años, 500 mg/12 h vo; 4-11 años, 200 mg/12 h vo; 1-3 años, 100 mg/12 h vo.

Dosificación en insuficiencia renal. Sin cambios

Difusión al LCR. No hay datos

Efectos adversos. Cefalea, hipotensión y trastornos gastrointestinales que mejoran si se administra con comida. Coloración amarillenta de la esclerótica por depósito del fármaco (desaparece al interrumpir el tratamiento). Se ha descrito elevación de transaminasas y de creatinina. Estructura similar a la del AAS, por lo que está contraindicada su administración a pacientes con intolerancia a los salicilatos.

OFLOXACINO

Dosificación. Adultos: 0,2-0,4 g cada 12 horas vo o iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): no se recomienda el uso de quinolonas en pediatría, aunque probablemente sean fármacos seguros.

Dosificación en la insuficiencia renal. La dosis cada 12 horas se administrará cada 24-48 horas cuando el aclaramiento de creatinina sea de 50-10 mL/min, y si está por debajo de 10 mL/min se administrará cada 48 horas. Se dializa en el 25-50 %, y no se requiere dosis postdialisis.

Difusión al LCR. 50-70%

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales, aumento de transaminasas, nefrotoxicidad, anemia, leucopenia, eosinofilia, trombocitosis, cefalea, alucinaciones, erupciones cutáneas y reacciones de fotosensibilidad.

PAROMOMICINA

Dosificación. Adultos: 500 mg cada 6 horas vo. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 50 mg/kg/día vo. Prácticamente no se absorbe, por lo que actúa sobre la flora intestinal.

Efectos adversos. Ototoxicidad, nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular, vómito y diarrea.

PENICILINA

Dosificación. Adultos: oscilará ampliamente según la vía de administración y el preparado farmacológico. Penicilina V 0,25-0,5 g cada 6 horas vo; penicilina G (sódica o potásica) de 4 a más de 30 MU iv, según las indicaciones; la penicilina G procaína se administra im a dosis de 600.000 a 4,8 M U/día según las indicaciones, y la penicilina G benzatina im a dosis de 1,2 a 2,4 MU/semana o cada mes, en función de la indicación. Pediatría (excluyendo recién nacidos): penicilina G 100.000-250.000 U/kg/día iv; penicilina V 6,25-12,5 mg/kg/6 horas vo; penicilina G benzatina 300.000-600.000 U im; penicilina G procaína, 25.000-50.000 U/kg/día im en 1-2 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. La dosis de penicilina G iv se reducirá a la mitad o a un

tercio sólo cuando el aclaramiento de creatinina sea < 10 mL/min, siempre que se administre a dosis muy elevadas, de más de 24-30 MU/día. La dosis de penicilina V se administrará cada 8 horas cuando el aclaramiento de creatinina esté entre 50 y 10 mL/min, y cada 12 horas si es inferior a 10 mL/min. Las formas de penicilina G im no modifican su posología ante la insuficiencia renal. Es dializable (20-50 %), por lo que a la dosis correspondiente de una insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) se administrará una dosis suplementaria de 500.000 U en el caso de la penicilina G y de 250 mg en el de la penicilina V después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. El 5-10 % para las formas de penicilina G iv. Se alcanzan niveles terapéuticos para el tratamiento de infecciones del SNC por gérmenes sensibles *in vitro*.

Efectos adversos. Fiebre, erupciones cutáneas, anafilaxia (1:10.000), prueba de Coombs positiva, anemia hemolítica, nefrotoxicidad, convulsiones, alteraciones sensoriales, reacción de Jarisch-Herxheimer sobre todo al tratar infecciones por espiroquetas, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia.

PENTAMIDINA (ISETIONATO)

300 mg de isetionato de pentamidina equivalen a 172 mg de pentamidina base.

Dosificación. 4 mg/kg/día en una sola administración diaria iv (im es posible, pero poco aconsejable). La administración mensual de 300 mg inhalados es útil en la profilaxis de la neumonía por *P. jiroveci*. Pediatría: Igual que en el adulto.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG entre 50 y 10 mL/min: la dosis diaria se administrará cada 36 horas, y si es < 10 mL/min, cada 48 horas.

Difusión al LCR. No atraviesa la barrera hematoencefálica, y no puede administrarse por vía intratecal.

Efectos adversos. Hipoglucemia, insuficiencia renal, neutropenia, trombopenia, fiebre, alucinaciones, pancreatitis, abscesos fríos en el lugar de inyección intramuscular, hipotensión, hepatotoxicidad, hipocalcemia, arritmias, exantema cutáneo, taquicardia, náuseas, vómitos, vértigo y gusto metálico.

PIPERACILINA

Dosificación. Adultos: 3-4 g cada 4 a 6 horas iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 50 mg/kg cada 4-6 horas.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 30 : sin cambios. FG 30-10: 3 g/8 h. FG < 10 : 2 g/6-8 h. Es dializable (20-50 %), por lo que a la dosis que le corresponde por ser una insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 10 mL/min) se debe añadir una dosis de 1 g después de cada sesión de diálisis.

Difusión al LCR. Alrededor del 15 %.

Efectos adversos. Fiebre, erupciones cutáneas, eosinofilia, neutropenia, diarrea, aumento de transaminasas, ictericia, flebitis, hipopotasemia y nefropatía.

PIRAZINAMIDA

Dosificación. 30 mg/kg/día vo en dosis única (máx. 2 g/día).

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 10: sin cambios. FG < 10: 25-35 mg/3 días. Se diluye en el 50 %.

Difusión al LCR. El 100 %.

Efectos adversos. Hepatotoxicidad, hiperuricemia (1% gota), fotosensibilización, artralgias, gastritis, ataque agudo de porfiria.

PIRIMETAMINA

Dosificación. Adulto: oral 75 mg/día si peso > 60 Kg y 50 mg/día si peso < 60 Kg. Pediatría: 25 mg/día, 2 días

Dosificación en la insuficiencia renal. No se modificará la dosis en insuficiencia renal.

Difusión al LCR. El 10-25 % del nivel sérico.

Efectos adversos. Discrasias hemáticas (anemia, leucopenia y trombocitopenia dosis-dependientes y prevenibles con ácido fólico), megaloblastosis (déficit de ácido fólico), exantema cutáneo, vómitos y convulsiones.

POSACONAZOL

Dosificación. Adultos: 300 mg/12 h primer día, seguido d 400 mg/día, oral o iv h vo. La administración con comida aumenta la absorción y los antiácidos la disminuyen. Pediatría: No se dispone de datos.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios.

Efectos adversos. Astenia, cefalea. dolor ocular, somnolencia, sequedad de boca, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, trastornos menstruales, toxicodermia, elevación de las transaminasas, prolongación del espacio QT, síndrome hemolítico-urémico y púrpura trombótica trombocitopénica. La administración prolongada puede provocar insuficiencia suprarrenal y neuropatía periférica.

PRIMAQUINA

Dosificación. Adultos: 15 mg/día, 14 días vo. Pediatría: 0,3 mg/kg/día vo en dosis única.

Dosificación en la insuficiencia renal. No se dispone de datos.

Efectos adversos. Anorexia, náuseas, vómitos, molestias epigástricas, leucopenia, agranulocitosis, hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, metahemoglobinemia, hipertensión y arritmias.

RIFABUTINA

Dosificación. Adultos: 150-300 mg/día en una dosis vo (absorción del 50 %). Pediatría: 75 mg/día por vía oral.

Dosificación en la insuficiencia renal. La dosis habitual será de 150 mg/día cuando el aclaramiento de creatinina esté entre 50 y 10 mL/min, y de 75 mg/72 horas cuando < 10 mL/min.

Difusión al LCR: 50%

Efectos adversos. Leucopenia, trombocitopenia, diarrea, insuficiencia renal, aumento de transaminasas, alteraciones del gusto, artralgias, mialgias y uveitis.

RIFAMPICINA

Dosificación. 10 mg/kg/día. Dosis habitual: 600 mg/día vo (dosis única en ayunas) o iv.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 10: sin cambios. FG < 10: 300 mg/día. No es dializable.

Difusión al LCR. El 10-15 %.

Efectos adversos. Toxicidad hepática, fiebre, exantema, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal, confusión, eosinofilia y alteraciones gastrointestinales. Necrosis tubular aguda y tinción de rojo de orina, sudor, lágrimas y otros líquidos corporales, lentes de contacto blandas e implantes lenticulares.

RIFAPENTINA

Dosificación. Adulto: 600 mg oral 2 veces a la semana durante 2 meses, seguido de 600mg/semana durante 4 meses. Pediatría. > 12 años 600 mg una vez a la semana si peso > 45 kg; 450 mg una vez a la semana si peso < 45 kg.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios

Difusión al LCR. Muy baja.

Efectos adversos. Hiperuricemia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, exantema, prurito, cefalea, alteraciones gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad hepática (colestasis). Tiñe de rojo naranja los líquidos corporales.

SULFADIACINA

Dosificación. Adultos: 2-6 g/día vo repartidos en 4 tomas, según indicación. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 100-150 mg/kg/día vo repartidos en 4 tomas.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 50: sin cambios. FG 50-30: 0,5-1 g/6 h. FG 30-10: 0,5-1 g/8-12 h. FG < 10: 0,5-1 g/12-24 h

Difusión al LCR. El 50-80 % del nivel sérico.

Efectos adversos. Exantema, hepatotoxicidad, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, depresión, cefalea, enfermedad del suero-like, cristaluria, necrosis tubular renal, nefritis intersticial, hemólisis, ictericia, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica en los déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, eritema nudoso, eritema multiforme (incluso síndrome de Stevens-Johnson), vasculitis y anafilaxia.

SULFADOXINA

No se administra sola, sino junto a pirimetamina. Cada pastilla contiene 500 mg de sulfadoxina junto a 25 mg de pirimetamina y reciben el nombre comercial de Fansidar®.

Dosificación. 1-2 comprimidos/semana vo.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios.

Efectos adversos. Fiebre, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, vómitos, agranulocitosis, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis, urticaria, enfermedad del suero-like y dermatitis exfoliativa.

TIGECICLINA

Dosificación: Adulto: dosis inicial de 100mg seguida de 50mg/12 h iv. Pediatría: no hay datos.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios, no dializa.

Difusión al LCR. 15%.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos en un 20% de los pacientes. Diarrea, cefalea. Aumento de transaminasas y de FA. Pancreatitis. Posible disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno.

TINIDAZOL

Dosificación. Adultos: 0,5-2 g/día vo en dosis única o repartido cada 8 horas, o bien 800 mg/día iv. Pediatría (excluyendo recién nacidos): 50-60 mg/kg/día en dosis única vo.

Dosificación en la insuficiencia renal. Sin cambios. Es dializable (50 %).

Difusión al LCR. El 80 %.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, anorexia, sabor metálico, vértigo, prurito, cefalea, estreñimiento, pigmentación oscura de la orina y erupciones cutáneas. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad en forma de urticaria, edema laríngeo, hipotensión y broncospasmo.

TRIMETOPRIMA

Dosificación. Adultos: 160-320 mg cada 12 horas vo (absorción del 80 %) o iv hasta 20 mg/kg/día repartidos en 3-4 tomas (para el tratamiento de la neumonía por *P. jiroveci*). Pediatría (excluyendo recién nacidos): 4 mg/kg/día en dosis vo.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG > 10: sin cambios. FG < 10: 160 mg/día. Es dializable (25 %).

Difusión al LCR. El 30-50 %.

Efectos adversos. Exantema cutáneo, prurito, dermatitis exfoliativa, náuseas, vómitos, glositis, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, hiperpotasemia, fiebre, meningitis aséptica y anemia megaloblástica.

VANCOMICINA

Dosificación. Adultos: 0,125-0,5 g/6 horas vo como esterilizante intestinal junto a otros antimicrobianos. 15 mg/kg/12 horas o 6,5-8 mg/kg/6 horas iv. Pediatría: 40 mg/kg/día iv en 2-4 dosis.

Dosificación en la insuficiencia renal. FG entre 80 y 50 mL/min: 1 g/día; entre 50 y 10 mL/min: 1 g/3-5 días, si < 10 mL/min: 1 g/7 días. En pacientes anúricos (insuficiencia renal grave con FG < 10 mL/min), una dosis de 1 g iv mantiene niveles terapéuticos durante 7-14 días. No dializa.

Difusión al LCR. El 7-21 %.

Efectos adversos. Flebitis, fiebre, erupciones cutáneas, náuseas, ototoxicidad, nefrotoxicidad, neutropenia, eosinofilia, reacciones anafilactoides, síndrome del «cuello rojo» (eritema en la parte superior del tórax) e hipotensión si se administra de forma rápida.

VORICONAZOL

Dosificación. Adultos: 6 mg/kg/12 h iv el primer día, seguidos de 4 mg/kg/12 h. Por vía oral dosis inicial de carga de 400 mg/12 h el primer día seguido de 200 mg/12 h. Pediatría: >2 años, igual que en el adulto (basada en el peso)

Dosificación en insuficiencia renal. Por vía oral, sin cambios. Administrado por vía iv debe evitarse si el FG < 50 mL/min. Hemodiálisis: no dializa. Diálisis peritoneal: no dializa.

Difusión al LCR. 50%

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales, elevación de transaminasas (10-15 %), alteraciones visuales reversibles (fotofobia y visión borrosa, hasta 30 %), toxicodermia (1-5 %) y fotosensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infections diseases, 9.^a ed. New York: Elsevier-Churchill Livingstone, 2019.
2. Mensa J, Soriano A y cols. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Editorial Antares 2021.

APÉNDICE. Sustancias químicas, nombres comerciales y formas de presentación

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
ANTIMICROBIANOS						
Aciclovir	Aciclovir EFG	Varios	200 ¹ , 800 ¹	-	80 ³ , 50 ² , 30 ^{4,5}	250
Albendazol	Eskazole	Glaxo Smith Kline	400 ¹	-	-	-
Amikacina	Amikacina EFG	Varios	-	-	-	125- 500
Amoxicilina	Clamoxyl	Glaxo Smith Kline	250, 500, 750, 1g ¹	50, 100 ⁷	500, 1 g	-
Ampicilina	Britapen	Reig- Jofré	500, 1 g ¹	-	250 ⁹	500
Anfoterina B	Abelcet	Teva Farma	-	-	-	5 mg/mL
	Ambisome	Gilead	-	-	-	50 ³
Anidulafungina	Anidulafungina Teva Ecalta	Teva Farma Pfizer	-	-	-	100 ,g
Antimoniato de meglumina	Glucantime	Sanofi Aventis	-	-	-	1,5 g
Atovacuna	Mepron ¹⁰	Glaxo Smith Kline	250 ¹	-	-	-
Azitromicina	Zitromax	Pfizer	250	150, 200, 250, 500, 1 g	40	- (Continúa)

APÉNDICE. Sustancias químicas, nombres comerciales y formas de presentación

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Capreomicina	Capastat	Dista	-	-	-	1 g
Caspofungina	Cancidas	Merck Sharp Dohme	-	-	-	50, 70
Cefepima	Cefepime EFG	Varios	-	-	-	500, 1 y 2 g iv
Ceftazidima	Ceftazidima EFG	Varios	-	-	-	500, 1 y 2 g ^{3,11}
Ceftriaxona	Ceftriaxona EFG	Varios	-	-	-	250 ^{3,12} , 500 ^{3,12} 1 ^{3,12} , y 2 g ^{3,11}
Cicloserina	Helpocerin	Normon	250	-	-	-
Cidofovir	Cidofovir	Mylam Pharmaceuticals	-	-	-	- 375
Ciprofloxacino	Baycip	Bayer	250 ¹ , 500 ¹ , 750 ¹	-	-	200 ¹³ , 400 ^{3,13}
Claritromicina	Klacid	Abbott	250 ¹	250	25	500 ³
Clavulánico, ácido¹⁶	Augmentine	Glaxo Smith Kline	500 ¹ , 850 ¹	250, 500, 875	25, 100	500, 1 y 2 g
Clindamicina	Dalacín	Pfizer	150, 300	-	10 ^{17,19} , 20	300, 600
Clofacimina	Lampren	Novartis Farmecéutica	100 ²⁰	-	-	-

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Cloxacilina	Orbenin	Glaxo Smith Kline	500	-	25 ³	500, 1 g
Cotrimoxazol²¹	Septrin	UCB Farma	100, 400, 800 ¹	-	40 ⁷	-
Dapsona (DDS)	Dapsom-Fatol	Esteve	50 ¹	-	-	-
Doxiciclina	Vibracina	Invicta Farma	100	-	10	-
Eritromicina	Eritromicina	Varios	500 ¹	250, 500, 1 g	50	1 g
Espiramicina	Rovamycine	Sanofi Aventis	1,5 MU	-	-	-
Estreptomicina	Estreptomicina EFG	Varios	-	-	-	1 g
Etambutol	Myambutol	Teofarma	100, 400 ²²	-	-	-
Etionamida	Trecator-sc ¹⁰	Pharma Internacional	250 ¹	-	-	-
Famciclovir	Famvir	Novartis	125, 250, 750 ¹	-	-	-
Flucitosina	Ancotil ¹⁰	Meda Pharma	500 ¹	-	-	10 ^{3,10,14,17}
Fluconazol	Diflucan	Vinci Farma	50, 100, 150, 200	-	10, 40	100, 200
Foscarnet	Foscavir	Clinigen Healthcare Ltd	-	-	-	6, 12 g ^(Continúa)

APÉNDICE. Sustancias químicas, nombres comerciales y formas de presentación

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Ganciclovir	Cymevene	Roche	250	-	-	500 ³
Gentamicina	Colircusí Gentamicina	Cusí	-	-	3, 6 ¹⁵	-
	Gentamicina EFG	Varios	-	-	-	20, 40, 80, 240
Imipenem Cilastatina	Tienam	Merck Sharp Dohme	-	-	-	250 ^{3,11} , 500 ^{11,12}
Isoniacida	Cemidon B6	Chiesi España	50 ¹ , 150, 300	-	-	300 ^{3,12,13,23,24}
	Rifater	Sanofi Aventis	50 ²²	-	-	-
	Rifinah	Sanofi Aventis	150 ^{22,25}	-	-	-
	Rimactazid	Sandoz	150 ^{22,25}	-	-	-
Itraconazol	Sporanox	Janssen Cilag	100	-	-	250
Levofloxacino	Tavanic	Sanofi Aventis	500	-	-	500
Linezolid	Zyvoxid	Pfizer	600	-	-	600
Metronidazol	Flagyl	Sanofi Aventis	250 ¹ , 500 ²⁷	-	40 ⁸	500 ^{3,11,14}
	Rhodogil	Sanofi Aventis	125 ^{1,29}	-	-	-
	Rozex	Galderma	-	-	7.5	-

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Miconazol	Daktarin	Esteve	-	-	20 ^{2,18,27,30}	-
Miltefosina	Impavido ³⁵	Waas-Amita	50	-	-	-
Minociclina	Minocin	Teopharma Iberica	100	-	-	-
Moxifloxacino	Actira	Bayer	400	-	-	-
Nistatina	Mycostatin	Bristol Myers Squibb	100 mu ²⁷ , 500 mu ²²	-	100 mu, 100mu ¹	-
Nitazoxamida	Alinian ³⁵	Pharma International	-	-	20	-
Ofloxacino	Surnox	Roussell Iberica	200 ¹	-	-	200 ^{3,11}
Paromomicina	Humatin	Parke Davis	250	-	25 ²	-
Penicilina benzatina	Benzetacil	Reig Jofré	-	-	-	0.3, 0.6, 1.2, 2.4 MU
Penicilina G	Penilevel	ERN	-	-	-	0.6, 1, 2, 5, 10 MU ^{3,12}
Penicilina procaína	Farmaproina	Reig Jofré	-	-	-	0.6- 1,2 MU
Penicilina V	Penilevel Oral	ERN	400	250	-	-

(Continúa)

APÉNDICE. Sustancias químicas, nombres comerciales y formas de presentación

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Pentamidina isotionato	Pentacarinal	Sanofi Aventis	-	-	-	300 ^{3,12,31}
	Pentacarinal aerosol	Sanofi Aventis	-	-	-	300
Piperacilina	Piperacilina-Tazobactam	Varios	-	-	-	2.25 g ³ , 4.5 g ³
Piracinamida	Piracinamida	Kern Pharma	250 ¹	-	-	-
	Rifater ³²	Sanofi Aventis	300 ²²	-	-	-
Pirimetamina	Daraprim	Duncan Farmacéutica	25 ¹	-	-	-
	Fansidar ³³	Roche	25 ¹	-	-	-
Posaconazol	Noxafil	Merck Sharp Dohme	-	-	40	-
Primaquina	Primaquine ¹⁰	Bimesa 2002	13.2	-	-	-
Rifabutina	Ansatinpin	Pharma Internacional	150 ¹	-	-	-
Rifampicina	Rifaldin	Sanofi Aventis	600 ¹ , 300	-	20	600
	Rimactan	Sandoz	300, 600, 600 ²²	-	20	-
	Rifater ³²	Sanofi Aventis	120 ²²	-	-	-
	Rifinah ²⁵	Sanofi Aventis	300 ²²	-	-	-
	Rimactazid ²⁵	Sandoz	300 ²²	-	-	-
Sulfadiacina	Sulfadiacina	Reig Jofré	500 ¹	-	-	-

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Sulfadoxina	Fansidar ²³	Roche	500 ¹	-	100	-
Tigecilina	Tygacil	Pfizer	-	-	-	50
Tinidazol	Tricolam	Farmasierra	500	-	-	2 ³
Trimetoprima	Tediprima	Estedi	160	-	16	-
Valaciclovir	Valtrex	Glaxo Smith Kline	500 ¹	-	-	-
Valganciclovir	Valcyte	Roche Farma	450	-	-	-
Vancomicina	Vancomicina EFG	Varios	250	-	-	500, 1g ³
Voriconazol	Vfend	Pfizer	50, 200	-	-	200
VACUNAS						
Anticólera	Dukoral	Janssen Cilag	-	-	-	Susp. oral bacterias inactivadas
Antidiférica	Anatoxal	Berna	-	-	-	0,5 ^{12,34}
Antiencefalitis japonesa	Ixiaro	Novartis	-	-	-	Virus inactivados 0,5

APÉNDICE. Sustancias químicas, nombres comerciales y formas de presentación

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Antifebre amarilla	Stamaril Pasteur	Sanofi Pasteur- MSD	-	-	1000 LD 50 unidades ratón	-
Antigripal	Fluarix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.5 ¹²
	Imuvac	Solvay Farma	-	-	-	0.5 ^{12,34}
	Mutagrip	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	0.5 ^{12,13,34}
	Vac antigripal Pasteur	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	0.5 ^{12,34}
	Gripavac	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	0.5 ^{12,34}
Anti-Haemophilus b	Hiberix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	10 µg ¹²
Antihepatitis A	Havrix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	720 U
Antihepatitis B	Engerix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	10, 20 µg
Antihepatitis A y B	Twinrix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.5, 1 ^{12,13}
Antimeningocócica	Meningitec	Morom Biotech	-	-	-	10 µg
Antineumocócica	Pneumo23 ¹⁰	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	0.5 ^{12,34}
	Prevenar	Pfizer	-	-	-	0.5 ^{17,34}
Antiparotiditis	Mumpsvax	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	0.5 ³⁴
Antipoliomielitis	Vac antipolio Berna	Berna Biotech	-	-	-	1 ml (tipo Salk)
	Vac Polio Sabin oral	Glaxo Smith Kline	-	-	2 mL	-

<i>Sustancia química</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Cápsulas (mg)</i>	<i>Sobres (mg)</i>	<i>Suspensión (mg/ml)</i>	<i>Vial (mg)</i>
Antirrábica	Vac antirrábica Meriuex	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	1 ³⁴
Antirreubéola	Vac antirreubéola	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.5 ³⁴
Antisarampión	Rimevax	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.5 ^{12,34}
Antitetánica	Anatoxal Te Berna	Berna Biotech	-	-	-	0.5 ^{12,34}
	Toxoide tetánico	Leti	-	-	-	0.5 ^{12,13,34}
Antitífica	Vivotif	Berna	3	-	-	-
	Typherix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.5 ^{12,13}
Antivaricela	Varilrix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.5
Difteria-Tétanos	Anatoxal Te Di	Berna Biotech	-	-	-	0.5 ^{12,13,34}
	Diftavax	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	0.5 ^{12,13,14}
Difteria-Tétanos-Pertussis	Infanrix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.5 ^{12,13,34}
Sarampión- Rubéola- Parotiditis	Priorix	Glaxo Smith Kline	-	-	-	0.15 ³⁴
	Vacuna triple vírica	Sanofi Pasteur MSD	-	-	-	0.5

Notas: Datos obtenidos de la versión informática del Vademecum Internacional Daimon (2009). ¹comprimidos. ²crema (mg/g). ³intravenoso. ⁴pomada (mg/g). ⁵oftálmico. ⁶inyectable. ⁷gotas. ⁸oral. ⁹jarabe. ¹⁰medicación extranjera. ¹¹especialidad de uso hospitalario. ¹²intramuscular. ¹³ampollas. ¹⁴perfusión. ¹⁵colirio. ¹⁶en la tabla figura la dosis de amoxicilina; el contenido de ác. clavulánico es 4 veces inferior. ¹⁷solución. ¹⁸gel. ¹⁹emulsión. ²⁰cápsula de gelatina blanda que debe ingerirse entera sin triturar. ²¹en la tabla figura la dosis de sulfametoxazol; la dosis de trimetoprima es 5 veces inferior. ²²gragea. ²³intracavitario. ²⁴intrarraquídeo. ²⁵asociación que contiene 150 mg isoniácida y 300 mg rifampicina. ²⁶óvulos. ²⁷vaginal. ²⁸no comercializado. ²⁹asociación de 235 mg de espiramicina y 125 de metronidazol. ³⁰polvo. ³¹inhalatorio. ³²asociación que contiene 50 mg isoniácida, 300 mg piracinamida y 120 mg rifampicina. ³³asociación que contiene 500 mg sulfadoxina y 25 mg pirimetamina. ³⁴subcutánea. ³⁵uso compasivo

Capítulo 17

Manifestaciones mucocutáneas sarcoma de Kaposi y viruela del mono en pacientes infectados por el VIH

Irene Fuertes, Alba Català, Marta Alegre,
José Luis Blanco, Daniel Podzamczar

Infecciones
Patología inflamatoria
Toxicodermias

Lipodistrofia
Neoplasias
Viruela del mono

La infección por VIH puede asociarse a múltiples procesos mucocutáneos que pueden clasificarse según su origen en varios grandes grupos:

1. Manifestaciones cutáneo-mucosas en contexto de la primoinfección por VIH
2. Manifestaciones cutáneo-mucosas secundarias a la infección crónica por VIH. Son manifestaciones causadas por la disminución en los linfocitos T CD4 asociada a un cambio en el perfil de citoquinas. A su vez, este grupo de manifestaciones pueden dividirse en :
 - 2.1. Causa infecciosa: a menudo se trata de formas atípicas, graves, resistentes de infecciones frecuentes en la población general
 - 2.2. Inflamatorias
 - 2.3. Otras: destaca el Sarcoma de Kaposi
3. Toxicodermias: las reacciones a fármacos son más frecuentes en los pacientes con infección por VIH respecto a la población general. Estas reacciones pueden ser secundarias al tratamiento antirretroviral u otros fármacos usados en estos pacientes.

Tabla 17-1. Manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por VIH/sida según CD4/mm³

	>500	500-250	250-50	<50
Infecciones víricas	VHS VVZ VPH	VHS VVZ VPH	VHS VVZ VPH	VHS VVZ VPH CMV
			Leucoplaquia oral vellosa Molluscum contagiosum	
Bacterianas	Sífilis	Sífilis Angiomatosis	Sífilis Angiomatosis Tuberculosis Botriomicosis	Sífilis M. atípicas
Fúngicas	Candidiosis	Candidiosis	Criptococosis Histoplasmosis Coccidioidomicosis	
			Aspergilosis	
Parasitarias	Sarna Leishmania	Sarna	Sarna noruega	
Inflamatorias	Síndrome retroviral agudo Dermatitis seborreica Psoriasis			
			Erupción papular pruriginosa	
			Foliculitis eosinofílica	Aftosis mayor Ictiosis
Neoplasias	Carcinomas secundarios a infección crónica VPH	Carc. anal Linfoma S. de Kaposi	Carc. anal Linfoma S. de Kaposi	
Reacción adversa a fármacos antirretrovirales, sulfamidas, tuberculostáticos (son los que más toxicodermia causan)				

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA PRIMOINFECCIÓN POR VIH

<i>Enfermedad</i>	<i>Clínica / Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Comentarios</i>
Exantema de la primo- infección por VIH	Fiebre y compromiso del estado general. A las 48-72 h puede aparecer un <i>rash</i> genealmente asintomático, simétrico y poco específico que puede afectar palmas y plantas. Puede acompañarse de lesiones aftosas en mucosa oral. D. Determinación CV VIH o antigenemia p24.	Tratamiento sintomático. Analgésicos y/o antihistamínicos si precisa	Se asocia a altos niveles de replicación viral. La primo infección por VIH suele ser asintomática. En un 10-12% de los casos se manifiesta como un síndrome mononucleósido que aparece a las 6-8 semanas de la exposición, con cefalea, malestar general, poliadenopatías y puede acompañarse de <i>rash</i> morbiliforme poco específico y lesiones orales.

INFECCIONES

INFECCIONES VÍRICAS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
VHS	Vesículas agrupadas sobre base eritematosa recurrentes más frecuentemente localizados en mucosa oral y genital/anal. D: Clínico ± cultivo virológico. PCR herpes simple tipo 1 y 2	<i>Herpes episódico:</i> Aciclovir 400 mg/8 h vo x 5-10 d Valaciclovir 0,5- 1 g/12 h vo x 5-10 d Famciclovir 500 mg/12 h vo x 5-10 d <i>Profilaxis Herpes recurrente:</i> Aciclovir 400-800 mg/8-12horas vo al día Valaciclovir 500 mg/12horas vo al día Famciclovir 500 mg/12horas vo al día <i>Herpes resistente:</i> Aciclovir 5 mg/(kg/8 h iv Foscarnet 40 mg/kg/8h iv Cidofovir 5 mg/kg iv. semanal <i>Tratamiento tópico:</i> Toques de éter sulfúrico oficialis como secante Aciclovir 5% y/o penciclovir 5% /3-4 h Cidofovir 1% gel tópico	En inmunodeprimidos se observan formas más agresivas, con recidivas más frecuentes y resistentes al tratamiento Una úlcera herpética de 1 mes o más de duración en pacientes con VIH se considera una enfermedad que define el Sida
VVZ	Vesículas y/o ampollas agrupadas que siguen el trayecto de un dermatoma sobre una base eritematosa y acompañada de neuralgia característica que puede, incluso, preceder al cuadro cutáneo D: Clínico +/-serología y PCR	<i>Varicela:</i> Aciclovir 800 mg/5 veces/d (descansar dosis nocturna) x 5-10 días o 5-10 mg/kg/d iv 5-10 d Valaciclovir 1 g/8 h vo x 5-10 d <i>Herpes zóster diseminado o con afectación visceral:</i>	La primoinfección es la varicela. En general, se trata de un cuadro cutáneo benigno, autolimitado, pero que en pacientes inmunodeprimidos puede diseminarse con afectación pulmonar, hepática y/o meningoencefalopática, de mayor gravedad.

INFECCIONES VÍRICAS (Continúa)

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
		Aciclovir 10 mg/Kg/8h iv hasta resolución Foscarnet 40 mg/kg/8h o 60 mg/kg/12h iv. hasta resolución <i>Resistente al aciclovir:</i> Foscarnet 40 mg/kg/4 h iv	Las recurrencias en forma de herpes zóster pueden también afectar a una o varias metámeras con o sin diseminación sistémica. La incidencia en pacientes VIH se incrementa de manera exponencial por lo que este cuadro puede indicar una manifestación temprana de la infección VIH. El herpes zóster puede formar parte de las infecciones que se reactivan en el SRI.
CMV	Úlceras persistentes en zona perianal, pápulas verrugosas, purpúricas, en extremidades inferiores o erupciones morbiliformes. D: Biopsia cutánea. Serología CMV. PCR	Ganciclovir 5 mg/kg/12 h iv x 2-3 sem Foscarnet 60 mg/kg/8 h iv x 2 sem (infusión lenta >2 h) Cidofovir 5 mg/kg iv/semanal/2 sem	Forma parte de las infecciones oportunistas que aparecen en pacientes con sida avanzado, afectando a la retina, pulmón, colon, SNC y piel, siendo ésta la afectación menos frecuente
Leucoplasia oral vellosa	Placas blanquecinas asintomáticas con proyecciones que simulan vellosidades en la cara alateral de la lengua pero que, a diferencia de la candidiasis, no se desprenden con el raspado D: Clínico, biopsia cutánea	La LV raramente requiere tratamiento. Responde bien a la recuperación inmunológica del paciente. Se han descrito casos con respuesta a tratamiento antiviricos: zidovudina, aciclovir, ganciclovir	Aparece de forma secundaria a la infección por el VEB. Constituye un signo precoz de infección por VIH y es un factor predictivo de progresión a sida en ausencia de tratamiento. Se observan recurrencias tras discontinuación de antivirales sistémicos. Por ello, algunos autores aconsejan tratamiento tópico
<i>Molluscum contagiosum</i>	Pápulas perladas umbilicadas de color de piel normal. Pueden tener número y tamaño variable (< 1 cm de diámetro). Suelen aparecer en la cara, zonas de pliegues y genitales	Curetaje de las lesiones. Hidróxido potásico 5-15% tópico En casos extensos: cidofovir 1%	Infección por Poxvirus que aparece en edad pediátrica, adultos sexualmente activos y en pacientes inmunodeprimidos por el VIH, donde las lesiones adquieren mayor tamaño y se presentan de forma múltiple. Existe correlación

INFECCIONES VÍRICAS (Continúa)

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
	D: Clínico y/o histológico	Ácido salicílico 12% en gel Crioterapia local Casos resistentes: Imiquimod al 5% tóp. Cidofovir al 1-3% tópico Interferón intralesional (1 MU/sem x 4 s)	con los niveles de CD4 de manera que algunos casos remiten con el tratamiento antirretroviral La biopsia cutánea demuestra los característicos cuerpos de inclusión del <i>molluscum</i>
VPH	Pápulas queratósicas exofíticas que suelen localizarse en la cara, dorso de la manos y dedos. Las lesiones en mucosa oral acostumbra a localizarse en mucosa yugal en forma de verrugosidades blanquecinas Los condilomas acuminados son lesiones de aspecto vegetante de color rosado que aparecen en zona genital o perianal Displasia intraepitelial en mucosa oral, ano/genital. Cambios de pigmentación, textura y patrones vasculares en áreas mucosas	<i>Verrugas vulgares:</i> Tratamiento aplicado por el médico: Crioterapia, excisión quirúrgica. Electrocirugía Tratamiento aplicado por el paciente: Ácido láctico al 3% / Ácido salicílico al 3% tópico <i>Condilomas:</i> Tratamiento aplicado por el médico. Crioterapia. Excisión quirúrgica Electrocirugía. Láser CO2. Ácido tricloroacético al 80-90% Tratamiento aplicado por el paciente: Sineca-tequinas al 10% crema tópica 3v/día máx. 16 sem. Podofilotoxina solución al 0,5% 1v/12h durante 3 d, seguido de 4 d de descanso, máx. 4 sem. Imiquimod tópic al 3'75 y al 5% Displasia intraepitelial: tratamientos no invasivos ablativos (Láser CO2, electrocoagulación, ácido tricloroacético..) o inmunomoduladores (imiquimod/ cidofovir/ 5Fluorouracilo)	La infección por VPH da lugar a lesiones en inmunodeprimidos pero también en inmunocompetentes. En pacientes con mayor inmunodepresión, las lesiones suelen ser más extensas y responden peor al tratamiento Clinicamente, verrugar vulgares, papilomatosis oral florida o condilomas acuminados en la zona genital. La mayoría de condilomas están provocados por las cepas 6 y 11 pero en algunos casos están causados por las cepas oncogénicas 16 y 18. El principal serotipo de VPH asociado a displasia y cáncer es el VPH16, sin embargo en paciente con infección VIH el resto de serotipos de alto riesgo oncogénico tienen un mayor peso que en la población general.

INFECCIONES BACTERIANAS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
<i>Staphylococcus aureus</i>	Clínico: áreas erosionadas ligeramente exudativas con collarete epidérmico de 1-2 cms de diámetro, con foliculitis en periferia, localizadas más frecuentemente en pliegues inguinales. Cultivo bacteriológico	Antibióticos tópicos/orales según la gravedad del cuadro y ajustar según antibiograma No utilizar esponjas	Es el patógeno bacteriano más frecuentemente implicado en las infecciones bacterianas de infectados por el VIH. Puede dar lugar a infecciones piogénicas tipo foliculitis, celulitis y abscesos profundos, así como infecciones en portadores de catéteres endovasculares. Las recidivas suelen estar relacionadas con la colonización nasal por la bacteria. Cuadros de foliculitis crónica recurrente pueden ser un primer signo de infección por VIH no detectada previamente
MRSA comunitario	foliculitis/forunculosis, abscesos aislados y celulitis Cultivo bacteriológico	Oral: cotrimoxazol 800/160 mg/12h/7-10 d IV: linezolid 600 mg/12h/10-14 d vancomicina 15 mg/kg/12 h hasta resolución Decolonización: mupirocina nasal/12h/5-7 días	Factores de riesgo: CD4 bajos; antibióticos recientes, uso de drogas, enfermedad cutánea previa, colonización previa por MRSA, conductas sexuales de riesgo
Angiomatosis bacilar	Pápulas, placas o nódulos rojo intenso semejantes al sarcoma de Kaposi. En cualquier localización de la piel, mucosa oral, anal y tracto gastrointestinal D: Biopsia. Tinción de Warthin-Starry para visualizar bacilos o PCR	Eritromicina 250-500 mg/6 h o doxiciclina 100 mg/12 h hasta resolución del cuadro clínico	Cuadro clínico producido por <i>Bartonella sp</i> (<i>B. henselae</i> y <i>B. quintana</i>). Afecta piel, hígado y bazo. La falta de tratamiento puede dar lugar a insuficiencia hepática y/o pulmonar de mal pronóstico
Sífilis	Úlcera genital. exantema cutáneo generalizado, afectando palmas, plantas y genitales y asociado a adenopatías D: Clínico/serológico. PCR, biopsia cutánea		Ver Capítulo 10

INFECCIONES BACTERIANAS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
Tuberculosis	Úlceras de bordes blandos, ligeramente elevadas, de crecimiento excéntrico progresivo con poca tendencia a la curación. En la base de la úlcera puede haber exudado pseudo-membranoso. En la tuberculosis miliar cutánea se observan pápulas eritematosas dispersas en tronco y zona proximal de extremidades D: Clínico/histológico/cultivo. PCR	Triple con isoniazida, rifampicina y pirazinamida, etambutol Ver capítulo 15	En pacientes VIH es más frecuente la TBC cutánea como manifestación extrapulmonar aunque no deja de ser una forma clínica rara que puede aparecer en pacientes con sida muy avanzado. Se ha descrito algún caso de tuberculosis miliar cutánea
Otras micobacterias	Pústulas, placas queratósicas, nódulos y úlceras Cultivo micobacteriológico de la biopsia cutánea. PCR	<i>M. ulcerans</i> (úlceras de Buruli): rifampicina 10mg/kg/d + esterptomicina 15 mg/kg/d o rifampicina (10 mg/kg una vez al día) + claritromicina (7,5 mg/kg dos veces al día). El tratamiento de las heridas y la cirugía (sobre todo desbridamiento e injertos cutáneos) se utilizan para acelerar la curación de las heridas. <i>M. marinum</i> : Minociclina o doxiciclina a dosis de 200 mg/día. Rifampicina (15 mg/kg/día-300 mg/día) + etambutol (25 mg/kg/día). Cotrimoxazol (160-800 mg/12 horas) . Claritromicina (500 mg/12 horas). Se recomienda mantenerlos un mínimo de 4-6 semanas tras la resolución clínica	Los pacientes con sida pueden presentar infecciones por micobacterias atípicas. En este grupo se incluye una docena de especies entre las que destacan <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> y <i>M. abscessus</i> . Estas últimas 3, son de rápido crecimiento

INFECCIONES FÚNGICAS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
		<i>M. chelonae</i> ¹ <i>M. fortuitum</i> y <i>M. abscesus</i> : Para el tratamiento de estas infecciones se debe realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y orientarlo en función del resultado. Se recomiendan tratamientos prolongados y de combinación de al menos dos fármacos y drenaje del material infectado o escisión quirúrgica de los tejidos afectados	
Candidiosis	Afectación oral: Pseudomembrana en forma de placas blancas sobre la mucosa oral, labios y lengua que se desprenden dejando áreas erosivas. Existe una forma atrófica depapilada no infrecuente. La afectación esofágica da lugar a disfagia y malnutrición secundaria En pliegues se manifiesta como áreas eritematosas húmedas con pústulas satélites D: Clínico. Visualización directa mediante microscopía óptica con KOH al 10% a partir del raspado o mediante cultivo fúngico	Afectación oral: nistatina tópica enjuague En formas intertriginosas húmedas, compresas de permanganato potásico 1:10.000, aplicar 30 min cada 12 h Tratamiento oral: Fluconazol 50-100 mg/día vo, 7-10 días (200 mg/d en la forma esofágica) Itraconazol 100-200 mg/d vo 14 días Candidiasis recurrente: Fluconazol 150 mg 1-2 veces/semana	Es la infección por hongos más frecuente en pacientes VIH. La forma pseudomembranosa es la forma más frecuente pero existen también formas atróficas de la lengua y formas hiperplásicas crónicas, más resistentes al tratamiento. Existe relación con el estado de inmunodepresión del paciente, por lo que es un factor de progresión a sida. La infección por <i>Candida</i> no solo se produce en la cavidad oral; en pacientes VIH puede afectar a pliegues, dando lugar a lesiones granulomatosas, afectar las uñas dando cuadros de onicomicosis blanca superficial y onicomicosis subungueal. Infección sistémica por <i>Candida</i> , frecuente en

INFECCIONES FÚNGICAS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
Candidiasis sistémica	Nódulos subcutáneos de predominio en zonas pilosas	Fluconazol 200-400 mg/d, 6-8 sem Itraconazol 200-600 mg/d, 3 sem- 7 m Anfotericina B deoxicolato 0,5 - 1,0 mg/kg diarios, o Anfotericina B liposomal 3 - 5 mg/kg diarios si existe una intolerancia a otros antifúngicos	individuos ADVP, por diseminación sistémica a partir de heroína marrón. El cuadro clínico se caracteriza por afectación ocular cutánea y osteoarticular
Dermatofitos	Placas eritemato-descamativas con bordes más eritematosos y activos. Forma ungueal con hiperqueratosis y onicolisis de las uñas afectadas. En la onicomycosis proximal blanca, coloración blanquecina en zona proximal de la uña	<i>Antifúngicos orales:</i> Itraconazol 100-200 mg/d vo 15 días Terbinafina 250 mg/d vo 1 mes Las formas ungueales requieren 4-6 m de tratamiento Tiñas cutáneas, añadir terbinafina tópica cada 12h durante 1 mes Onicomycosis: complementar tratamiento oral + tópico	La incidencia de infecciones cutáneas por dermatofitos es más frecuente en pacientes VIH que en la población general. Las formas más frecuentes son la <i>tinea pedis</i> y la onicomycosis, aunque pueden aparecer formas extensas y diseminadas por <i>Trichophyton rubrum</i> , de modo que la <i>tinea pedis</i> puede extenderse por todo el dorso del pie, puede producirse una foliculitis por hongos denominada granuloma de Majocchi. La onicomycosis proximal blanca parece bastante característica de individuos inmunodeprimidos
Criptococosis	Pápulas umbilicadas de color piel. En 5-10% pacientes puede dar lugar a meningitis y/o neumonía D. cultivo e identificación del hongo con tinta china en muestras de LCR, orina o esputo. Biopsia	Anfotericina B deoxicolato 0,5-1,0 mg/kg/ d iv x 2 semanas Anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/d iv x 2 semanas Fluconazol 400-800 mg/día vo x 2 sem	Diagnóstico diferencial con <i>M. contagiosum</i> , por lo que debe realizarse biopsia de la lesión La infección ocurre en el 10% de pacientes con sida y el 90% de ellos presentará afectación del SNC

INFECCIONES FÚNGICAS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
Otras	Muy heterogénea. Pápulas, pústulas, nódulos, úlceras mucocutáneas Las lesiones de la histoplasmosis y coccidiomycosis suelen afectar a la cara y producir úlceras orales. En la esporotricosis aparecen úlceras cutáneas costrosas diseminadas	Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/d iv/1-2 semanas Itraconazol 200 mg/12 h/2-12 meses Caspofungina 50-70 mg/d hasta 7 días después de la remisión del cuadro clínico	Son producidas por <i>Histoplasma</i> y con frecuencia coccidiomycosis, blastomycosis, paracoccidiomycosis y penicilosis (<i>Penicillium marneffe</i>). Estas infecciones aparecen cuando el recuento de CD4 < 250/μL

PATOLOGÍA ASOCIADAS AL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

Agentes infecciosos	Enfermedades inflamatorias	Neoplasias
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium avium</i> Virus varicela zoster VHC y VHB <i>Cryptococcus</i> VPH VHS <i>Molluscum contagiosum</i>	Psoriasis Sarcoidosis Foliculitis eosinofílica Lupus eritematoso sistémico Eczema dishidrótico	Sarcoma de Kaposi Dermatofibromas múltiples eruptivos (lesiones benignas)

INFECCIONES POR PARÁSITOS Y ECTOPARÁSITOS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
Leishmaniasis	Botón de Oriente Leishmaniasis sistémica D: Biopsia cutánea con visualización del parásito Cultivo del aspirado o biopsia cutánea	Miltefosina 2'5mg/kg/d x 28 días (50 mg/8h x 28 días en pacientes >44kg) Glucantime im 20mg/kg/día x 28 días Anfotericina B liposomal: 3 mg/kg/d x 5 días seguidos de dosis de refuerzo el día 10 (no exceder 18 mg/kg) Pentamidina 2–4 mg/kg /d; 4–7 dosis (en días alternos, IM o IV) (máximo 300 mg/d)	En España <i>Leishmania infantum</i> es la causante de las leishmaniasis cutánea y visceral.
Escabiosis	Pápulas costrosas y placas queratósicas pruriginosas. Los surcos acarinos suelen aparecer en las prominencias óseas de manos, muñecas y pliegues interdigitales, aunque menos aparentes que en individuos inmunocompetentes. En pacientes inmunodeprimidos pueden afectarse también orejas, cara y cuello cabelludo, localizaciones poco habituales en inmunocompetentes. D. clínico y raspado de las lesiones observables al microscopio (test de Müller). Dermatoscopia (puede verse una imagen triangular característica)	Permetrina 5% tópica. Debe aplicarse desde la cabeza a los pies y dejar actuar durante toda la noche, repetir al cabo de una semana. La ropa que ha estado en contacto con el paciente durante la infestación debe ser lavada a altas temperaturas. Tratamiento oral: Ivermectina 200 µg/kg en dosis única vo y repetir al cabo de 1 semana. <i>Sarna noruega</i>: permetrina al 5% en crema 7 días y después 2 veces por semana hasta curación + ivermectina vo 200 mcg/kg los días 1, 2 y 8. Puede requerir más dosis de ivermectina.	Infestación producida por el ácaro <i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>Hominis</i> . En pacientes muy inmunodeprimidos puede presentarse de forma extensa con múltiples ácaros denominada sarna noruega, con un alto riesgo de contagio

INFECCIONES POR PARÁSITOS Y ECTOPARÁSITOS

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
Pediculosis	Prurito intenso con excoriaciones e impetiginización secundaria con máculas cerúleas. Afecta el vello pubiano, hipogastrio y tórax, ocasionalmente cejas y pestañas D: clínica. Dermatoscopia	Permetrina 1% 10 minutos Deben realizarse dos aplicaciones del fármaco tópico en el intervalo de una semana Se aconseja también rasurado del pelo afecto. Peinado frecuente con liendrera Ivermectina 200 µg/kg y repetir a los 7 días. Dimeticonas. Otras siliconas tópicas	Pediculosis de pestañas: vaselina 10 d o permetrina 1%
Demodicosis	Pápulas eritematosas que pueden parecer una rosácea, localizadas en la cabeza y cuello. D: Raspado de la piel con aceite mineral donde se observan múltiples ácaros.	Ivermectina 1% tópica. Metronidazol tópico, gel 0,75, 1% 2 u/d Ivermectina 200µg/kg en dosis única	El <i>Demodex folliculorum</i> y el <i>Demodex brevis</i> son ácaros saprofitos del folículo piloso pero en estados de inmunosupresión por VIH, la población aumenta y aparece la clínica rosaceiforme.

PATOLOGÍA INFLAMATORIA

Enfermedad	Clínica / Diagnóstico (D)	Tratamiento	Comentarios
Dermatitis seborreica	Placas eritematodescamativas en cara, cuero cabelludo, zona centrotórácica y espalda. En la cara suele afectar los surcos nasogenianos, zona interiliar y borde de implantación del cuero cabelludo. Puede ser causa de eritrodermia en paciente con infección por VIH	Champús imidazólicos, con brea de hulla, coaltar +/- corticoides tópicos, pimecrólimus o tacrólimus 0,1% tópicos.	Es la patología inflamatoria más frecuente en pacientes infectados por el VIH. Puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad. En estos pacientes aparecen formas clínicas más extensas y resistentes a pesar del tratamiento

Foliculitis eosinofílica	Pápulas eritematosas perifoliculares en cabeza, cuello y tronco D: Biopsia cutánea	Corticoides orales Retinoides orales UVB, PUVA Indometacina	Dermatosis inflamatoria crónica pruriginosa que afecta a individuos con inmunosupresión avanzada o bien como manifestación del síndrome de restitución inmune. En la biopsia cutánea se observan numerosos eosinófilos perifoliculares. Debe descartarse siempre la etiología infecciosa de la foliculitis.
Psoriasis	Placas eritematodescamativas liquenificadas en cabeza, tronco y extremidades Puede ser causa de eritrodermia en paciente con infección por VIH	<i>Tratamiento tópico:</i> Calcipotriol, corticoides Tazaroteno 0,05%, alquitran de hulla 2% En psoriasis flexural: corticoides de potencia leve-moderada y tacrolimus 0,1%. <i>Tratamiento sistémico:</i> Retinoides orales, PUVA, UVBnb Fármacos biológicos (antiTNF, anti IL-23, antiIL17)	Tanto la psoriasis como la artritis psoriásica son más prevalentes entre la población VIH. Es frecuente la afectación ungueal y palmo-plantar, así como las formas extensas hasta la eritrodermia. También es frecuente la forma de psoriasis inversa. La psoriasis puede agravarse en un paciente con antecedentes de esta enfermedad o aparecer en individuos sin antecedentes previos. En pacientes VIH+ no está indicado el tratamiento sistémico con inmunosupresores como ciclosporina, metotrexate.

PATOLOGÍA INFLAMATORIA

<i>Enfermedad</i>	<i>Clínica / Diagnóstico (D)</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Comentarios</i>
Aftas	Úlceras orales con fondo blanquecino y halo eritematoso que pueden tener gran tamaño y curan dejando cicatriz. Suelen ser muy dolorosas	Corticoides tópicos y orales Colchicina 600mg/8h, talidomida 100-300mg/día Doxiciclina vo 50-100mg/24h	Los pacientes VIH suelen tener formas de afta más mayor, muy resistentes al tratamiento. Existe correlación entre su aparición y el grado de inmunosupresión del paciente. El propio tratamiento TARGA ha demostrado ser suficiente para disminuir la agresividad de estas lesiones en pacientes con SIDA
Xerosis	Piel descamativa seca principalmente en extremidades aunque puede ser generalizada y con prurito asociado	Emolientes tópicos y suprimir jabones	En pacientes infectados por VIH no es infrecuente observar una xerosis generalizada asociada a prurito refractario. En pacientes con CD4 < a 50/μL puede desarrollarse una ictiosis adquirida que se inicia generalmente con grandes escamas en piernas.
Alteraciones pigmentación			En pacientes VIH es frecuente que se produzcan alteraciones en la pigmentación cutánea, apareciendo cuadros clínicos de hiperpigmentación generalizada. Esta puede ser debida a múltiples factores, la propia infección por el VIH, por aumento en la MSH, secundaria al efecto de fármacos como el AZT o bien como forma postinflamatoria de otras patologías cutáneas.

PATOLOGÍA INFLAMATORIA

<i>Enfermedad</i>	<i>Clínica / Diagnóstico (D)</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Comentarios</i>
Síndrome de reconstitución inmune	Reacción inflamatoria inusual a una infección oportunista o agravamiento de enfermedades subyacentes. Aproximadamente en el 50% de los casos se produce afectación cutánea (9-10). - SRI en los 3 primeros meses: reacción frente a patógenos quiescentes como MAI, <i>M. tuberculosis</i>, VVZ, VHB, VHC, VHH8. - SRI tardío: respuesta frente a antígenos de patógenos no viables (granulomatosis sistémica sarcoidea, enfermedades autoinmunes)	Antes de iniciar TARGA en pacientes con CD4 < 100/μL, descartar IO activa. Mantener las profilaxis indicadas antes de iniciar TARGA, hasta conseguir respuesta inmunológica Mantener TARGA si se descarta toxicidad Iniciar o mantener tratamiento etiológico de la enfermedad subyacente En el caso de SRI con manifestaciones inflamatorias intensas, utilizar corticoides (prednisona 1 mg/kg) o AINES	Aparece en el 10-20% de los pacientes VIH+ y suele producirse cuando la inmunidad se restablece tras iniciar el tratamiento con TAR. Los corticoides están desaconsejados en caso de progresión rápida de Sarcoma de Kaposi en contexto de SRI.

LIPODISTROFIA

La lipodistrofia es un fenómeno que aparece en los individuos infectados por el VIH en tratamiento con TAR que se caracteriza por una redistribución de la grasa corporal, disminuyendo la grasa de la cara y extremidades y aumento en otras localizaciones como la nuca y el abdomen. En la etiología juega un papel muy importante la toxicidad mitocondrial ocasionada por algunos antirretrovirales, el propio virus VIH y los factores genéticos inherentes al propio paciente. Actualmente, con los nuevos tratamientos prácticamente no se ve.

NEOPLASIAS

Sarcoma de Kaposi epidémico

Es una neoplasia vascular reactiva asociada a la infección por VHH8. Existe un subgrupo de esta neoplasia que afecta a pacientes con infección VIH, principalmente a HSH.

SARCOMA DE KAPOSÍ EN PACIENTES CON SIDA

Características generales

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia característica pero no exclusiva de pacientes con sida. Actualmente la incidencia ha disminuido considerablemente así como la gravedad de las lesiones con la introducción de los nuevos tratamientos combinados.

Fisiopatología

El herpes virus tipo 8 (VHH8) se ha identificado mediante PCR en todas las formas de SK: epidémico, endémico africano, yatrogénico y clásico mediterráneo- así como en linfoma primario de cavidades y enfermedad de Castleman y el recientemente descrito síndrome de citocinas inflamatorias de KSHV (KICS). El VHH8 juega un papel en la etiopatogenia del SK muy importante siendo necesario pero no suficiente para el desarrollo de las lesiones. El gen transactivador (tat) del VIH podría también estar implicado en la etiopatogenia ya que es capaz de inducir la formación de lesiones de SK en 33 de 37 ratones masculinos transgénicos, lo cual explicaría la mayor agresividad de las formas epidémicas asociadas a sida frente a los otros tipos de SK. También juegan un papel importante en la patofisiología del SK diversas citoquinas como la oncostatina M, el factor dispersante, la interleuquina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral, la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de crecimiento básico fibroblástico (bFGF), el receptor acoplado a la proteína G viral (VGPCR), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VREGF) y el receptor KDR.

Clínica

El SK se presenta más comúnmente como una neoplasia multicéntrica vascular cutáneo-mucosa. Las lesiones clínicas pueden ser maculares, papulares, en forma de placas o nódulos con/sin ulceración, de un color característicamente rojo-vinoso o violáceo. Existen unas variantes clínicas menos frecuentes que son la teleangiectásica, la equimótica y la linfangioma-like.

Puede afectarse cualquier área de la superficie corporal y es muy frecuente la localización en mucosa oral, sobre todo palatina. En determinados casos se observa la afectación exclusiva de ganglio linfático o visceral, sin la participación cutánea, lo cual dificulta el diagnóstico.

Cuando el SK se localiza en extremidades inferiores no es infrecuente que se acompañe de un linfedema crónico que predispone aún más al desarrollo de nuevas lesiones. La aparición de nuevas lesiones de SK o el empeoramiento de un SK conocido puede formar parte del IRIS.

La afectación extracutánea más frecuente es en intestino, ganglios linfáticos y pulmones, aunque se ha descrito SK en todos los órganos, incluido huesos y músculo esquelético. Las lesiones exofíticas de la mucosa oral pueden ser un marcador de afectación gastrointestinal, determinando así un peor pronóstico. La afectación pulmonar puede manifestarse como una neumonía con la que deberá hacerse el diagnóstico diferencial. La gammagrafía con galio⁶⁷ no suele mostrar captación en el SK pulmonar. En casos dudosos hay que realizar un TAC torácico o una broncoscopia que permite la visualización directa de las lesiones. Es interesante disponer de una confirmación histológica de la afectación extracutánea previo a iniciar tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, la biopsia transbronquial debe evitarse en lo posible dado el riesgo de sangrado.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial clínico debe plantearse con la angiomatosis bacilar, el hemangioma, el granuloma piogénico, el angioma en penacho, los nevus melanocíticos, angioqueratoma, letálides cutáneas, malformaciones arterio-venosas (pseudokaposi o acroangiodermatitis).

Recientemente se ha descrito un síndrome denominado KICS (*Kaposi sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome*) asociado a VHH8 con características clínicas de enfermedad de Castleman y shock séptico. Característicamente, se produce una sobreexpresión de IL-6 e IL-10 con aumento de reactantes de fase aguda, fiebre, pancitopenia, esplenomegalia y sarcoma de Kaposi. Se ha descrito el rituximab como posible tratamiento.

Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse clínicamente en un paciente con sida y lesiones sugestivas de SK, pero el diagnóstico se realiza mediante biopsia cutánea. En la histopatología se observa característicamente una neoplasia de células fusiformes en dermis y hendiduras vasculares entre los haces de colágeno con extravasación de hematíes y más o menos infiltrado inflamatorio. Mediante inmunohistoquímica o PCR es posible detectar el VHH8 en las biopsias cutáneas, lo cual confirma el diagnóstico de SK.

Pronóstico

Si bien algunas formas de SK visceral pueden ser agresivas y mortales, en general el tratamiento combinado para controlar el VIH, con/sin la adición de antraciclinas en liposomas, ha mejorado de forma importante el pronóstico de los enfermos con SK.

El pronóstico depende principalmente de la recuperación de los CD4. El nadir de CD4 es orientativo pero es la evolución del recuento de CD4 lo que marca el pronóstico. En las guías americanas *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* de noviembre de 2017 se indica que el estadije del sarcoma de Kaposi se basa en el sistema TIS, en el que el aspecto del tumor (T), el sistema inmune (I) y la enfermedad sistémica se evalúan con 0 para buen pronóstico y 1 para mal pronóstico. Sin embargo, datos publicados posteriormente demostraban que el estadio I poseía menor valor pronóstico que los estadios T o S en presencia de TAR. En un estudio de 211 pacientes con SK relacionado con el sida realizado en 2003, mostraba que los pacientes con estadio T1S1 presentaron una supervivencia a 3 años del 53%, mientras que los que se encontraban en estadio T0S0, T1S0 o T0S1, la supervivencia a 3 años fue de 88%, 80% y 81%, respectivamente.

Tratamiento

El tratamiento del SK dependerá del estadio, la distribución y progresión de las lesiones y el estado inmunitario. El tratamiento con TARGA ha demostrado en un porcentaje no despreciable de pacientes con SK cutáneo, e incluso visceral, una reducción o involución de las lesiones. Los inhibidores de proteasas tendrían una actividad antiangiogénica a través de mecanismos distintos ($\downarrow$ bFGF/VEGF y $\downarrow$ MMP) e indirectos ($\downarrow$ VIH y gen Tat, $\downarrow$ activación VH8). Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos también reducen la incidencia e inducen la regresión de las lesiones de SK.

Sin embargo, en las formas de presentación avanzadas de SK es preferible combinar el tratamiento con TAR con el tratamiento de elección para el SK que son las antraciclinas liposomales (ver algoritmo terapéutico).

La tolerancia de las antraciclinas liposomales es muy buena y generalmente no se acompaña de alopecia ni vómitos, además de presentar una menor cardiotoxicidad. Debe vigilarse la función mieloide y la aparición de una eritrodisestesia palmoplantar que puede obligar a la suspensión del fármaco.

El paclitaxel está aprobado por la FDA como fármaco de segunda elección para el SK. Recientemente se han descrito algunos casos de respuesta favorable con pomalidomide, un derivado de talidomida con actividades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antiproliferativas.

En ensayos en fase 2 también se ha demostrado la eficacia y seguridad de lenalidomida en pacientes con SK progresivo a pesar del tratamiento con quimioterapia.

También en pacientes no respondedores con formas de SK avanzado se ha mostrado seguro el tratamiento con pembrolizumab en ensayos multicéntricos en fase 1, aunque con algún caso descrito de linfoproliferación policlonal de células B asociadas a VHH8 y sin impacto negativo en el recuento de CD4.

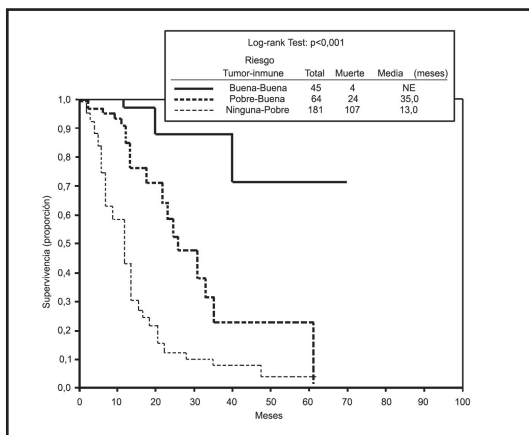
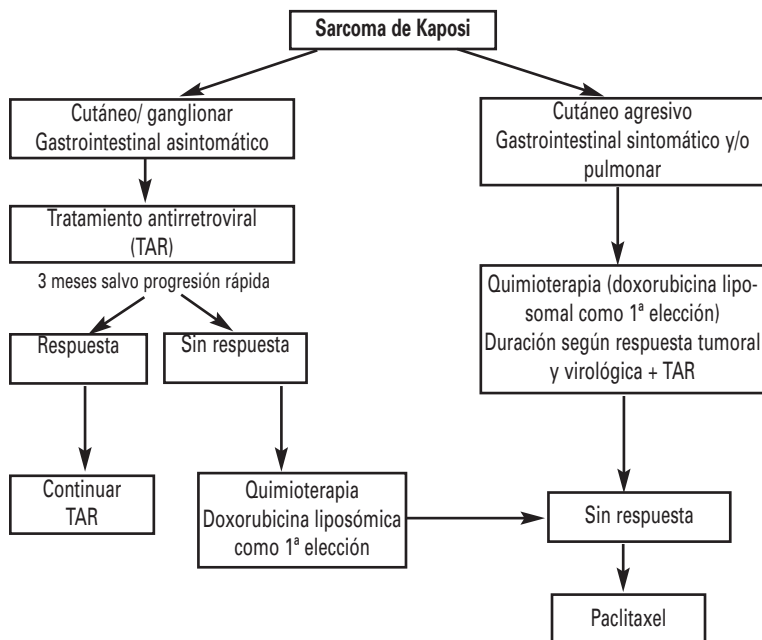


Fig. 17-1. Diferencia de supervivencia según los marcadores pronósticos.

ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL SARCOMA DE KAPOSÍ ASOCIADO A SIDA



Tratamientos locales del sarcoma de Kaposi

<i>Tratamiento</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Dosis</i>	<i>Efectos adversos</i>
Cirugía local	Problemas estéticos y locales		Hemorragia, infección herida quirúrgica Cicatriz antiestética y disfuncional
Radioterapia	Dolor y edema Lesiones > 1 cm	8Gy dosis única	Fibrosis secundaria lo que limita su uso p.e. en pie
Láser Nd:Yag	Lesiones endobronquiales		Riesgo de hemorragia
Bleomicina + dimetil-sulfóxido tópico			Pigmentación cutánea
Crioterapia	Lesiones maculares o hiperpigmentaciones residuales		Hipopigmentaciones o hiperpigmentaciones post inflamatorias
Vinblastina intralesional	Lesiones > 1cm		Ulceraciones cutáneas, dolor
Interferón α intralesional	Efecto local	3-5 MU 3 veces/semana	Dolor
Imiquimod 5% crema	Lesiones	3v/sem x 24 semanas	Picor y eritema

Antraciclinas en liposomas

	<i>Dosis</i>	<i>Efectos secundarios</i>
Doxorubicina liposomal (Caelyx®)	20 mg/m ² cada 3 sem	Mielosupresión Eritrodisestesia palmoplantar Toxicidad cardíaca (a dosis elevadas) Reacciones asociadas a la infusión
Daunorrubicina liposomal (Daunoxome®)	40 mg/m ² /3 semanas	ídem

VIRUELA DEL MONO

A pesar de que no se trata de una infección asociada a la infección VIH ni exclusiva de estos pacientes, hemos decidido incluir esta enfermedad en este capítulo ya que la inmensa mayoría de los pacientes afectados por viruela del mono en el reciente brote en países no endémicos son HSH y este es también el principal grupo de riesgo para la infección por VIH en nuestro entorno.

La viruela del mono es un ortopoxvirus que pertenece al mismo género que el virus variola (causante de la viruela) y el virus vaccinia (el virus utilizado en la vacuna contra la viruela).

Después de la erradicación de la viruela, la viruela del simio se convirtió en el ortopoxvirus más significativo y patógeno de los humanos.

Las partículas virales de la viruela del simio pueden ingresar a través de la piel lesionada, las vías respiratorias y las superficies mucosas (p.e. boca, nariz, vagina, ano, conjuntiva). Las partículas virales de la viruela del simio pueden ingresar a través de la piel lesionada, las vías respiratorias y las superficies mucosas. Por lo general, se adquiere a través del contacto con un animal infectado (fluidos corporales, mordeduras, carne de animales silvestres). La transmisión de persona a persona del virus de la viruela símica puede ocurrir de varias maneras:

1. Contacto directo: se cree que la propagación ocurre principalmente a través del contacto directo con heridas, costras o fluidos corporales infecciosos. Las microabrasiones de las membranas mucosas son una posible puerta de entrada.
2. Contacto indirecto a través de fómites: la transmisión puede ocurrir a través del contacto con materiales o fómites que se han contaminado con material infectado.
3. Secreciones respiratorias: también se cree que el virus de la viruela del mono se transmite a través de las secreciones respiratorias (contacto cara a cara prolongado)
4. Transmisión vertical: el virus puede cruzar la placenta, lo que puede provocar viruela congénita del mono.

Hasta el brote de 2022, la transmisión fuera del hogar y la propagación sostenida de persona a persona habían sido rara, pero en 2022 la gran mayoría de los casos se asocian con la transmisión comunitaria.

Después de la exposición, el tiempo de incubación oscila entre 5 y 13 días (con un rango de 4 y 21 días).

Las infecciones causadas por ortopoxvirus se pueden clasificar como sistémicas o localizadas (dependiendo del sitio de entrada del virus).

La enfermedad generalizada, tras la infección por vía respiratoria, generalmente se manifiesta como una erupción difusa después de que el virus cause viremia y se propague por los órganos internos. Por el contrario, tras la inoculación cutánea puede aparecer un exantema localizado en el sitio de entrada del virus, con afectación del sistema linfático regional y seguido o no de unas pocas lesiones diseminadas.

Desde el comienzo del brote de 2022, se han publicado varias series de pacientes. Los datos de todos los trabajos son muy similares y coinciden en rasgos que los diferencian de los brotes anteriores.

Las lesiones primarias en las zonas de inoculación son pseudopústulas (pápulas que simulan pústulas) similares a otros poxvirus (Orf o *molluscum*). Descripciones histológicas confirman estos hallazgos. La mayoría de los pacientes presentan las lesiones de inoculación en los genitales, la zona perianal o la cara (Figs. 17-2, 17-3, 17-4 y 17-5). Algunos casos presentan lesiones periorales, lesiones en la lengua, mucosa oral o labios. También se han observado lesiones primarias solitarias en los dedos formando un panadizo.

Algunos pacientes presentan una única lesión pseudopustulosa y otros múltiples lesiones pseudopustulosas. Estas lesiones están bien circunscritas, son profundas, a menudo desarro-



Fig. 17-2, 17-3, 17-4 y 17-5. Lesiones de inoculación del Virus del Mono perianales y en genitales

llan umbilicación, se describen como dolorosas y tardan semanas en curarse por completo. Suelen ir acompañadas de edema circundante y a menudo asocian linfadenopatía regional.

A los pocos días de la aparición de las primeras lesiones en la zona de inoculación, puede producirse una erupción secundaria de lesiones a distancia de la zona de inoculación que evolucionan de mácula, a vesícula, pústula y costra. Estas otras lesiones se describen como pruriginosas y tardan días en curarse por completo. Puede aparecer en la cara, cuero cabelludo, brazos, piernas, palmas, plantas y tronco. Con frecuencia, no todas las lesiones están en la misma etapa de desarrollo.

En el momento de acudir para evaluación, la mayoría de los pacientes presentan pocas lesiones. Tener una sola lesión no es excepcional. La mayoría de los pacientes tienen lesiones en el

área genital (53%), la cara (39%), el dorso de manos/brazos (38%) y la zona perianal (34%). Aunque las manifestaciones extracutáneas son muy frecuentes (fiebre, cefalea, linfadenopatías regionales, astenia, mialgias) no siempre están presentes. La mayoría de los pacientes comienzan los síntomas extracutáneos al mismo tiempo que los síntomas cutáneos. Solamente un tercio de los pacientes presentan pródromos antes de la aparición de las lesiones cutáneas. La presentación clínica es distinta si en el momento de acudir a la consulta el paciente se encuentra en la fase invasiva o en la fase eruptiva.

En la mayoría de las personas, la viruela del mono es una enfermedad autolimitada con síntomas que duran de 1 a 4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar complicaciones o enfermedades graves: proctitis, amigdalitis, sobreinfección bacteriana, edema de pene, afectación corneal, miocarditis, encefalitis.

Durante el brote de 2022, se han informado pocas hospitalizaciones (1-13% de los casos). La mayoría de ingresos fueron para controlar el dolor que puede ser muy intenso en mucosas. Otros motivos fueron para tratar complicaciones (infecciones secundarias, edema peneano, disfgia, afección ocular, miocarditis) o con el propósito de aislar al paciente. La mortalidad en los países occidentales ha sido muy baja, respecto a brotes africanos, siendo <0,1% de los casos reportados.

El brote de 2022 afecta predominantemente a hombres con una mediana de edad de 38 años, que se definen como HSH. El porcentaje de pacientes con coinfección por VIH es muy alto (la mayoría bien controlados) y entre los que son VIH negativos, el porcentaje de pacientes que toman PrEP también es alto. Es importante tener en cuenta que el virus no tiene preferencia por una orientación sexual y que estos datos pueden cambiar con la propagación de la infección en la comunidad.

Un alto porcentaje de pacientes presenta factores de riesgo para infecciones de transmisión sexual y en los pacientes en los que se realizó cribaje de ITS, más de la mitad fueron positivos para alguna infección de transmisión sexual.

Dentro del diagnóstico diferencial se deben considerar varicela, infección por herpes, sarampión, zika, dengue, chikunguña, impétigo, infección por MARSa, gonorrea diseminada, sífilis primaria o secundaria, chancroide, linfogranuloma venéreo, molusco contagioso, sara y dermatitis de contacto.

Los pacientes que cumplan los criterios de caso probable deben someterse a una prueba de PCR específica para el virus de la viruela del simio o una prueba de PCR específica para el ortopoxvirus, que luego se confirma mediante secuenciación. Si es negativo, estos pacientes deben ser excluidos del diagnóstico.

En el momento de publicar esta guía, no existen tratamientos específicos aprobados por la FDA de Estados Unidos ni la EMA de la Unión Europea, para los pacientes con viruela del mono. El tratamiento sintomático es el pilar del tratamiento. Tecovirimat es el único fármaco antiviral con indicación para el tratamiento de infecciones por ortopoxvirus, incluida la viruela del mono, autorizado por la EMA. Brincidofovir no está autorizado en la UE pero ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de la viruela del mono. El cidofovir es activo *in vitro* para la viruela,

pero tiene un perfil de nefrotoxicidad pronunciado (inadecuado como tratamiento de primera elección). Sin embargo, los médicos deben considerar los riesgos y beneficios de iniciar un tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases Treatment Guidelines. MMWR Dec 217 2010/vol 59/ RR12
- Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Johnes J, Coulson I. Tretament of skin diseases, 4th Ed: Comprehensive therapeutics Strategies. 2014
- Han J, Lun WH, Meng ZH et al. Mucocutaneous manifestations of HIV.infected patients inthe era of HAART in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:376-82
- Tan J, Pina A, Borges-Costa J. Skin diseases in the era of HAART: A retrospective study of 534 patients. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2018;17:325957417752255 doi: 10.1177/2325957417752255
- Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D et al. Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento. Actas Dermatosifil 2018;109:851-940
- Piñero F, Climent F, Imaz A, Gudiol C, Niubo J, Palomas-Muñoz SA et al. Clinical and pathological features of Kaposi sarcoma herpesvirus associated inflammatory cytokine syndrome. AIDS. 38:2097-2101, 2020
- Pourcher V, Desnayer A, Somoul L, Lebbe C, Curjol A et al. Phase II trial of lenolidomide on HIV infected patients with previously treated Kaposi sarcoma: Results of the ARNRS 154 LenoKap Trial. AIDS Research Hum Retrovir. 33 (1). 2017
- Uldrick T, Gonçalves PH, Abdul-HAZ M, Clacys AJ, Emu B, Ernstoff MS et al. Assessment of the safety of Pembrolizumab in patients with HIV advanced cancer- A Phase I study. JAMA Oncol. 5(9): 1332-1339, 2019
- Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM et al. Pomalidomide for symptomatic Kaposi's sarcoma in people with and without HIV infection: a Phase I/II study. J Clin Oncol. 2016; 34: 4125-311. Català A, Clavo-Escribano P, Riera-Monroig J, Martín-Ezquerria G, Fernandez-Gonzalez P, Revelles-Peñas et al. Monkeypox outbreak in Spain: clinical and epidemiological findings in a prospective cross-sectional study of 185 cases. Br J Dermatol. 2022 Aug 2.
- Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):679-691.
- Patel A, Bilinska J, Tam JCH, Da Silva Fontoura D, Mason CY, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. BMJ. 2022 Jul 28;378:e072410.
- Tarin-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Antón A, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):661-669.
- Mailhe M, Beaumont AL, Thy M, Le Pluart D, Perrineau S, Houhou-Fidouh N, wr al. Clinical characteristics of ambulatory and hospitalised patients with monkeypox virus infection: an observational cohort study. Clin Microbiol Infect. 2022 Aug 23:S1198-743X(22)00428-1

Capítulo 18

Linfomas en pacientes con infección por el VIH

José Tomás Navarro, Josep M^a. Ribera

Introducción y epidemiología

Características clínico-biológicas de los linfomas no hodgkinianos en la era del TARGA

Pronóstico

Tratamiento

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que en los pacientes con inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes y los que reciben trasplantes de órganos, en enfermos con infección por el VIH se registra una mayor frecuencia de linfomas. Sin embargo, desde la introducción generalizada del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) se ha modificado la historia natural de ciertas infecciones y neoplasias (incluidos los linfomas) en los pacientes infectados por el VIH. En efecto, diversos estudios epidemiológicos han confirmado un marcado descenso en la incidencia de linfomas asociados a la infección por el VIH en la era del TARGA. Ello ha sido más evidente en los linfomas primarios del SNC, aunque también se ha observado con claridad en los sistémicos. Con todo, los linfomas son todavía una de las neoplasias más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH y son una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, la incidencia de ciertas neoplasias no definitorias de sida, entre las que se incluyen el linfoma de Hodgkin (LH) y los tumores sólidos, ha aumentado en la era del TAR.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS EN LA ERA DEL TARGA

Desde el punto de vista clínico y terapéutico se distinguen dos grandes grupos de linfomas no hodgkinianos (LNH): los sistémicos y los primarios del sistema nervioso central (LPSNC). Su presentación clínica cada vez es más similar a la observada en los pacientes no inmunodeprimidos.

Las variedades de LNH sistémico que inciden con más frecuencia en los pacientes con infección por el VIH son, por este orden, el LNH B difuso de célula grande (LBDCG), el linfoma de Burkitt (LB), el linfoma B difuso de alto grado, el plasmablastico y el primario de cavidades. Aunque se han comunicado series de pacientes VIH positivos con linfoma T periférico la incidencia de este subtipo es muy baja. Por último, cabe citar a la enfermedad de Castleman multicéntrica, una entidad linfoproliferativa que puede evolucionar a linfoma, asociada a la infección por el HHV8, cuya frecuencia parece estar en aumento.

PRONÓSTICO

El valor pronóstico de los parámetros asociados a la infección por el VIH va siendo cada vez menor y han quedado sustituidos por factores propios del LNH. Entre ellos destacan la edad y la cifra de LDH, bien de forma independiente o incluidos en el Índice Pronóstico Internacional (IPI). Los pacientes con respuesta virológica o inmunológica al TARGA tienen un pronóstico significativamente mejor que el resto. Se ha desarrollado un sistema de puntuación (AIDS-related lymphoma International Prognostic Index, ARL-IPI) que combina la historia previa de sida, el recuento de linfocitos CD4, la carga viral del VIH y los parámetros del IPI ajustado a la edad. El subgrupo de bajo riesgo tiene una probabilidad de supervivencia a 5 años del 78%. Respecto al LH, la cifra baja de linfocitos CD4 ($< 200/\mu\text{L}$) y la puntuación del Índice Pronóstico Internacional para el LH > 2 se asocian de forma independiente a un peor pronóstico. Recientemente se están validando en la población infectada por el VIH los índices pronósticos internacionales elaborados para los diferentes tipos de linfomas en la población general.

TRATAMIENTO

Linfoma difuso de células grandes

La tendencia actual consiste en administrar el mismo tipo de tratamiento que en los individuos con inmunidad preservada, siempre que el estado general del enfermo lo permita. En Europa la combinación de rituximab y CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) (R-CHOP) es la más empleada, mientras que en EEUU se tiende a emplear con preferencia pautas de quimioterapia infusional como R_EPOCH (rituximab y etopósido, vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y predisona) con ajuste progresivo de dosis (DA R-EPOCH). (Tabla 18-1). El rituximab debe emplearse con cautela en pacientes intensamente inmunodeprimidos (linfocitos CD4 < 50 o $100/\mu\text{L}$), por el riesgo incrementado de sufrir infecciones oportunistas. Es aconsejable realizar la profilaxis del SNC en los casos con mayor probabilidad de recaídas en esta localización, con los mismos criterios que en la población no inmunodeprimida. En el momento actual la terapia intratecal con metotrexato se ha sustituido por el tratamiento intravenoso con metotrexato a altas dosis entre los ciclos de quimioterapia o al final de los mismos.

Tabla 18-1. Principales resultados de las pautas de quimioterapia asociada a TARGA y anti-CD20 (rituximab) en LNH difusos de célula grande asociados a infección por VIH.

Autor (año)	Pauta	N.º casos	RC (%)	SLE (%)	SG (%)
Boue (2006)	R-CHOP	61	77	69	75
Ribera (2008)	R-CHOP	81	69	77	56
Spina (2005)	R-CDE	71	70	59	–
Kaplan (2005)	R-CHOP†	99	58	45s*	139s*
Dunleavy (2010)	R-EPOCH	33	91	-	68
Sparano (2010)	R-EPOCH	48	73	66	70
Wyen (2012)	Varios	71	-	71	73
Levine (2013)	DR-COP	40	68	-	62

Notas: *Mediana. †Brazo de estudio aleatorizado con CHOP. RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Dado que no existen grandes diferencias entre las diversas pautas de quimioterapia con antraciclina, es importante que cada grupo trate a estos pacientes con aquella pauta con la que tenga mayor experiencia. Debe administrarse siempre que sea posible las dosis adecuadas de citostáticos y ajustarse a los intervalos de tiempo previstos. Ello ha determinado que el pronóstico de estos pacientes sea similar al de los enfermos no inmunodeprimidos.

Linfoma de Burkitt

EL tratamiento con las pautas empleadas en los otros LNH ofrece malos resultados. Se han observado mejores resultados cuando se emplean las pautas específicas para este tipo de linfoma, combinadas con Rituximab (Tabla 18-2). Estas pautas intensivas deben ser utilizadas por equipos con experiencia, pues la mortalidad por toxicidad es del 5%-10%, generalmente en personas de mayor edad o con enfermedad avanzada. En el momento actual se están obteniendo resultados muy prometedores con pautas que incluyen quimioterapia infusional (DA R-EPOCH). La profilaxis del SNC es obligatoria.

Tabla 18-2. Principales resultados de las pautas de quimioterapia específicas para los linfomas de Burkitt en pacientes con infección por VIH.

<i>Autor (año)</i>	<i>Pauta</i>	<i>N.º casos</i>	<i>RC (%)</i>	<i>SLE (%)</i>	<i>SG (%)</i>
Thomas (2002)	R-Hiper-CVAD	5	80	-	-
	Hiper-CVAD	7	100	-	-
Astrow (2002)	McMaster	23	39	36	-
Oriol (2003)	LAL-3/97	14	71	60	43
Thomas (2004)	R-Hiper-CVAD	31	91*	96†	-
Galicier (2007)	LMB-86	63	70	47	44
Oriol (2008)	Rituximab y bloques de QT altas dosis	19	84	87	73
Montoto (2010)	CODOX-M/IVAC	30	70	52	75
Ribera (2013)	Burkimab	40	83	79	67
Dunleavy (2013)	DA-R-EPOCH	11	92	-	92
Xicoy (2014)	GMALL/Burkimab	81	80	72	71
Noy (2015)	CODOX-M/IVAC	34	87	69	72
Ferreri (2017)	HDHTX/HDARAC	20	80	70	77

Notas: *60% en pacientes infectados por VIH. †Incluye pacientes con infección por VIH y sin ella. RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Linfomas primarios del sistema nervioso central

Dada su frecuencia extraordinariamente baja es difícil establecer recomendaciones generales para su tratamiento. Los pacientes con buen estado general y con posibilidad de mejorar inmunológicamente con antirretrovirales deben considerarse candidatos a recibir tratamiento con alguna de las pautas de quimioterapia, basadas en fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica como metotrexato, citarabina a altas dosis y thiotepa. En función de la respuesta a la quimioterapia se debe valorar el tratamiento con radioterapia de forma adyuvante o la práctica de un trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Si la situación clínica e inmunológica del paciente es mala o el LPSNC presenta progresión o recidiva, la radioterapia sigue siendo un arma terapéutica eficaz para paliar los síntomas, lo que permite conseguir, en algunos casos, respuestas clínicas y radiológicas que prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida.

Otros tipos de linfoma no hodgkiniano

Los linfomas difusos de célula B de alto grado, con frecuencia presentan reordenamiento del gen MYC, asociado con reordenamiento de los genes BCL-2 y/o BCL-6. Tienen mal pronóstico. La pauta más eficaz es DA R-EPOCH. El linfoma plasmablastico tiene igualmente mal pronóstico. La pauta DA-EPOCH es la más eficaz asociada a fármacos activos contra neoplasias de células plasmáticas, como el bortezomib. Por su parte, el linfoma primario de cavidades, también de mal pronóstico, suele tratarse con regímenes infusionales. Hay ensayos clínicos que evalúan la actividad de fármacos anti HHV-8 (valganciclovir, ganciclovir, cidofovir) u otros agentes como inhibidores del proteasoma, anticuerpos monoclonales (brentuximab vedotin, un anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado con monometil auristatina A) o inhibidores de checkpoint (pembrolizumab y nivolumab, entre otros).

Linfoma de Hodgkin

La administración de las pautas tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbicina) o BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona), que son las que se consideran como estándar en individuos con inmunidad preservada, es factible, con eficacia comparable a la observada en pacientes no inmunocomprometidos.

Tabla 18-3. Resultados del tratamiento del linfoma de Hodgkin en pacientes con infección por VIH.

Autor (año)	Pauta	Nº casos	RC (%)	SG
Xicoy (2007)	ABVD	62	87	76
Montoto (2012)	ABVD	93	74	81
Spina (2002)	Stanford IV	59	81	51
Spina (2011)	VEBEP	75	67	66
Henrich (2012)	ABVD	71	86	87
Besson (2015)	ABVD	68	NR	94
Castillo (2015)	ABVD	229	83	78

tidos (Tabla 18-3). En el momento actual se está investigando la eficacia de la combinación de brentuximab vedotin, doxorubicina, vinblastina y dacarbacina en el tratamiento del LH en estos pacientes, una pauta que ha demostrado ser muy eficaz en pacientes sin infección por el VIH. A su vez, la PET-TC precoz (después de dos ciclos de quimioterapia) puede ser útil para decidir continuar o cambiar el tratamiento de estos pacientes, al igual que ocurre en la población no inmunodeprimida.

Terapia de soporte

Se recomienda la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) para asegurar al máximo una adecuada intensidad de dosis de quimioterapia. El G-CSF se administra por lo general a los 5- 7 días del inicio de la quimioterapia hasta conseguir un recuento absoluto de neutrófilos superior a $1 \times 10^9/L$ durante dos días consecutivos. El empleo de G-CSF conjugado con polietilenglicol (Peg-G-CSF) es una opción interesante para estos pacientes ya que basta una sola dosis para reducir la duración de la neutropenia. Los agentes eritropoyéticos pueden ser eficaces para el tratamiento de la anemia asociada a la administración de quimioterapia.

Tratamiento antirretroviral de gran actividad

Respecto al TAR, la mayoría de los grupos lo siguen administrando durante la quimioterapia. La continua aparición de nuevos antirretrovirales o de nuevas formulaciones de éstos obliga a evaluar constantemente las posibles interacciones farmacocinéticas entre citostáticos y antirretrovirales.

Profilaxis de las infecciones oportunistas

Tras la administración de quimioterapia desciende la cifra total de linfocitos CD4 en un 30-50% con respecto al valor basal, dependiendo de la intensidad del tratamiento y el momento en que se efectúa el recuento. La recuperación de las cifras de linfocitos CD4 es algo tardía, a pesar de la administración de TARGA. Además, debe tenerse en cuenta la depresión de los linfocitos B y la neutropenia tardía causadas por el rituximab y la mayor frecuencia de algunas infecciones observadas en pacientes que lo han recibido. Por todo ello, la profilaxis de las infecciones oportunistas es un aspecto importante en el tratamiento del LNH en estos enfermos. En principio, deben realizarse las profilaxis primarias o secundarias que estén indicadas en función de la cifra de linfocitos CD4 y la historia previa de infecciones oportunistas. En la práctica se recomienda la utilización sistemática de profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* y prestar especial atención a la tuberculosis, dada la prevalencia elevada de esta enfermedad en España. Algunas pautas como las empleadas en el linfoma de Burkitt provocan neutropenias prolongadas. En estos pacientes deben efectuarse idénticas medidas profilácticas que las utilizadas en enfermos con leucemia aguda.

Tratamiento de las recaídas

En la era del TAR, existe un consenso cada vez más generalizado de que el tratamiento de los linfomas en recaída o refractariedad debe ser lo más similar posible al efectuado en los individuos con inmunidad preservada. Este tratamiento consiste en quimioterapia de rescate (ICE, ESHAP, DHAP, entre otras) asociada a rituximab y, si existe quimiosensibilidad, practicar un TAPH. Para ello deben cumplirse los siguientes requisitos: buen control de la infección por VIH, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante (Tabla 18-4). En varios estudios de casos y controles se ha constatado que no existen diferencias en la supervivencia en función de la seropositividad al VIH o no. Es esencial mantener el tratamiento antirretroviral durante el TAPH adaptándolo a la situación del enfermo si se requiere.

El TPH alogénico, ya sea con acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida debe considerarse una terapia a efectuar en el seno de estudios clínicos. La posibilidad de erradicar simultáneamente los reservorios del VIH es atractiva y se está estudiando activamente en la actualidad. La posibilidad de erradicar la propia infección por VIH se ha demostrado en TPH alogénico con progenitores hematopoyéticos a partir de donantes homocigotos D32/D32 para CCR5.

Como se ha comentado anteriormente, existen ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia de fármacos como vorinostat, bortezonib o ibrutinib, o anticuerpos monoclonales como

Tabla 18-4. Resultados del trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes con linfomas asociados a infección por VIH.

<i>Autor (año)</i>	<i>N.º casos</i>	<i>Frecuencia TAPH realizados (%)</i>	<i>RC</i>	<i>Mediana seguimiento</i>	<i>SG (%)</i>
Gabarre (2000)	14	NR	5/8	NR	36 (32 m)
Re (2003)	27	65	8/16	12 m	75 (44 m)
Krishnan (2005)	20	100	17/20	32 m	85 (32 m)
Serrano (2005)	33	79	8/14	30 m	61 (21 m)
Balsalobre (2008)	68	100*	NR	32 m	61 (36 m)
Spitzer (2008)	20	NR	NR	30 m	74 (6 m)
Alvarnas (2016)	40	NR	NR	31 m	82 (25 m)

Notas: *Datos obtenidos a partir de un registro de pacientes trasplantados. NR: no referido. RC: respuesta completa; SG: supervivencia global

brentuximab o los inhibidores de check point.

Por último, hay que decir que existe muy escasa experiencia con el empleo de la terapia con linfocitos T CAR en pacientes con linfomas e infección por el VIH, a diferencia de lo que ocurre en la población no inmunodeprimida, donde constituyen una opción terapéutica con resultados muy prometedores para los linfomas recaídos o refractarios.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ribera JM, Little RF. Human immunodeficiency virus-related lymphomas. En: Lenz G, Sallas G, eds. *Aggressive Lymphomas*. Springer 2019:177-188.
2. Re A, Cattaneo C, Rossi G. HIV and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1): e2019004.
3. Noy A. HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma. *Cancer J*. 2020; 26:260-268.
4. Re A, Cattaneo C, Montoto S. Treatment management of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet Haematol*. 2020;7: e679-e689.
5. Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2019; 134:1385-1394.
6. Hübel K, Re A, Boumendis A, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54:1625-1631.
7. Chang VA, Wang HY, Reid EG. Activity of brentuximab vedotin in AIDS-related primary effusion lymphoma. *Blood Adv*. 2019; 3:766-768.
8. Serrao A, Canichella M, De Luca ML, et al. Nivolumab as a safe and effective treatment in a HIV patient with refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2019; 98:1505-1506.
9. Navarro JT, Moltó J, Tapia G, Ribera JM. Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV. *Cancers (Basel)*. 2021; 13: 4366.
10. Ribera JM, Garcia O, Buendia-Ureña B, et al. Validation of the Burkitt Lymphoma International Prognostic Index in patients treated with two prospective chemoimmunotherapy trials in Spain. *Leukemia & Lymphoma* 2022. doi: 10.1080/10428194.2022.2053531.

Capítulo 19

Manejo de la enfermedad hepática en pacientes con infección VIH

Javier Murillas, Montserrat Laguno, Mercedes García, Joan Francesc Jofre,
Arkaitz Imaz, Josep M^a Llibre, María Martínez-Rebollar, Josep Mallolas

Introducción
Diagnóstico
Tratamiento de la infección aguda y crónica
por VHC

Retratamiento en pacientes con fracasos previos
Tratamiento de la hepatitis crónica B
Manejo del paciente con enfermedad hepática
avanzada

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el escenario de la enfermedad hepática en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado notablemente. Por una parte, los cambios epidemiológicos de la infección VIH se han asociado a un marcado descenso de la coinfección por Virus de la hepatitis C (VHC) que actualmente se sitúa en nuestro país en una cifra inferior al 5% de los pacientes con infección VIH. Por otra parte, la introducción de los antivirales de acción directa ha significado el acceso a la curación de la infección por VHC de un gran número de pacientes coinfectados. Por tanto, aunque aún una proporción de pacientes con infección VIH padecen cirrosis hepática, en los próximos años asistiremos a un notable descenso de la morbilidad hepática en pacientes coinfectados ya que en estos años se ha podido demostrar como las nuevas terapias frente al VHC se asocian a un descenso de la misma, incluyendo un descenso del riesgo de hepatocarcinoma. También se ha podido demostrar el descenso de las indicaciones de trasplante en pacientes infectados por VHC.

De manera similar a lo observado en la infección VIH, el tratamiento de la infección por VHC tiene un efecto favorable evitando nuevas infecciones, permitiendo en determinadas poblaciones que la estrategia *Treatment as Prevention* sea válida también en esta infección y permita plantear la eliminación del VHC en poblaciones concretas como los pacientes con infección VIH.

La OMS se ha fijado el objetivo de eliminación de la hepatitis C en el año 2030, y una estrategia práctica complementaria para alcanzar este objetivo es la microeliminación de la hepatitis C que consiste en dividir los objetivos nacionales de eliminación en objetivos específicos y focalizados en poblaciones o segmentos geográficos concretos, como las personas que consu-

men drogas o se encuentran en centros penitenciarios, y también las personas coinfectadas con VIH/VHC, que acuden a las visitas de seguimiento regularmente que están fácilmente disponibles para la prueba del VHC y su tratamiento.

Asimismo, la coinfección por Virus de la hepatitis B es fácilmente controlable con algunos de los fármacos utilizados para el tratamiento del VIH.

Por otro lado, cada vez cobrará más relevancia en esta población la esteatohepatitis no alcohólica, por el incremento en la población de personas que viven con VIH de sus factores de riesgo clásicos: elevado índice de masa corporal, *diabetes mellitus*, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia.

DIAGNÓSTICO

En todo paciente con infección VIH debe realizarse serología de screening de virus de la hepatitis A, B (determinación del antígeno de superficie del VHB HBsAg, del anticuerpo frente al antígeno del core HBcAc y de anticuerpos frente al antígeno de superficie antiHBs) y C (detección de anticuerpos frente al VHC). Se debe considerar repetir el screening de VHC en caso negativo anualmente o cada 6 meses según el riesgo de infección.

En los pacientes con HBsAg+ debe realizarse la determinación de antígeno e (HBeAg) y anticuerpo frente al antígeno e (antiHBe) así como ADN de VHB y serología del virus de la hepatitis delta (VHD). Se considera que los pacientes con antiHBc positivos y antiHBs+ a título mayor de 10 UI/mL ya están inmunizados. Aquellos pacientes con serología de *screening* negativa para VHB deben recibir cuatro dosis (mes 0,1,2 y 6) de 40 µg de vacuna frente a VHB. En las personas que presentan AgHBs negativo y anti-HBc positivo, sobre todo si tienen alteración en las pruebas de función hepática, debe realizarse también una determinación del ADN del VHB para descartar infección oculta, especialmente en pacientes con CD4+ bajos o que vayan a someterse a tratamientos inmunodepresores.

Los pacientes con serología negativa para virus de la hepatitis A deben recibir dos dosis de vacunación separadas al menos 6 meses.

En los pacientes con serología positiva frente a VHC debe confirmarse la infección crónica por VHC determinando la presencia de ARN, a ser posible en «paso único» en la misma determinación de la serología, una vez comprobado que se trata de la primera determinación y no se habían realizado previamente ninguna determinación de viremia. En aquellos pacientes en los que se plantee la utilización de un antiviral pangenotípico la determinación del genotipo podría no ser imprescindible.

No se recomienda la determinación de resistencias previamente al tratamiento de primera línea.

Durante el tratamiento con antivirales de acción directa, puede limitarse la realización de una carga viral del VHC al final del tratamiento para comprobar la respuesta viral y a las 12 semanas tras la finalización del mismo para confirmar la respuesta viral sostenida o eliminación del virus.

En todos los pacientes coinfectados por VHC y VHB debe realizarse una evaluación de la fibrosis que permita detectar estadios de fibrosis avanzada. En la actualidad los métodos no

invasivos como los marcadores séricos de fibrosis (APRI, FIB-4, Fibrotest, etc.) y en particular la determinación de la rigidez hepática por elastometría, son de elección frente a la biopsia hepática. La determinación de la rigidez hepática es muy útil para predecir la presencia de fibrosis hepática significativa, con un punto de corte de 10 kPas para fibrosis moderada y de 13 Kpas para cirrosis hepática.

Los pacientes con fibrosis avanzada deben someterse a cribaje de hepatocarcinoma con ecografía cada 6 meses y en los pacientes cirróticos debe además realizarse endoscopia para descartar la presencia de varices esofágicas. No debe suspenderse el cribaje de hepatocarcinoma a pesar de haberse conseguido el aclaramiento del VHC espontáneo o tras tratamiento antiviral.

Es recomendable descartar la presencia de otras etiologías de hepatitis crónica como hepatitis autoinmunes o metabólicas.

En aquellos individuos con serologías para virus hepatotropos negativas que presenten una elevación de las enzimas hepáticas y/o factores de riesgo conocidos (*diabetes mellitus*, obesidad y/o síndrome metabólico) debe sospecharse la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Para realizar el diagnóstico de esteatosis hepática, hay que descartar un consumo abusivo de alcohol, considerado como ≥ 30 g/día en los varones y ≥ 20 g/día en las mujeres, así como descartar otras causas secundarias: fármacos (ácido valproico, amiodarona, AINEs, carbamazepina, glucocorticoides, metotrexato, tamoxifeno, etc.) y/o otros productos hepatotóxicos, virus de la hepatitis, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Wilson, a/hipobetalipoproteinemia, inanición o nutrición parenteral, hipotiroidismo y/o hipopituitarismo. Se debe realizar una ecografía, teniendo en cuenta que esta no es fiable cuando la esteatosis es menor a un 20%, en individuos con un índice de masa corporal (IMC) elevado (40 kg/m^2) o en aquellos con fibrosis avanzada. También se puede complementar el diagnóstico mediante el uso de biomarcadores, siendo la HSI (*hepatic steatosis index*) y la FLI (*Fatty Liver Index*), dos escalas aceptables, en cuanto a que utilizan variables solicitadas de rutina y disponen de una sensibilidad y una especificidad entre el 85-90% para los dos parámetros.

Los pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática, deberán ser reevaluados posteriormente para determinar el grado de fibrosis, existiendo en la actualidad métodos no invasivos de primera elección como la medición de la rigidez hepática mediante elastografía o las escalas de fibrosis hepática basadas en biomarcadores. Éstas últimas tienen en general un alto valor predictivo negativo para la exclusión de la enfermedad avanzada. El NAFLSD *fibrosis score* y el FIB-4 son *tests* validados que además son capaces de predecir mortalidad. La presencia de fibrosis hepática diferencia los pacientes con esteatosis hepática simple de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, con riesgo e evolucionar a fibrosis avanzada, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA Y CRÓNICA POR VHC

En la actualidad el tratamiento de la infección crónica por VHC está indicado en todos los pacientes coinfectados independientemente de la presencia o no de fibrosis hepática significativa.

Tabla 19-1. Tratamiento de elección en pacientes *naïves* o pretratados con peginterferon, ribavirina y sofosbuvir

Genotipo	Cirrosis	Tratamiento previo	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Grazoprevir/ elbasvir
Genotipos 1, 2, 4 5 y 6	Sin cirrosis	<i>Naïve</i> Pretratado		8 semanas		
	Cirrosis compensada CPC A	<i>Naïve</i> Pretratado	12 semanas	12 semanas	No	12 semanas (solo genotipo 1b)
Genotipo 3	Sin cirrosis	<i>Naïve</i> Pretratado	12 semanas	8 semanas 12 semanas	No	
	Cirrosis compensada CPC A	<i>Naïve</i> Pretratado	12 semanas con ribavirina ajustada a peso	8 semanas 12 semanas	12 semanas	No

tiva. En la infección de reciente adquisición, previamente aguda, que se define como la presencia de IgG anti-VHC positiva de nueva aparición en el último año o en pacientes que tenían anti-VHC positivo previo sin evidencia de replicación viral que presentan ARN-VHC detectable en el último año, debe ofrecerse el tratamiento, especialmente en las personas con alto riesgo de transmisión. Los regímenes terapéuticos son los mismos que en la infección crónica.

Los regímenes de elección en pacientes *naïves* o pretratados con peginterferón + ribavirina ± sofosbuvir o sofosbuvir + ribavirina son combinaciones de dos antivirales de acción directa con tasas de respuesta viral sostenida superiores al 90% tras 8 ó 12 semanas de tratamiento. Estas combinaciones se resumen en la tabla 19-1.

Los pacientes *naïves* no cirróticos pueden tratarse sin necesidad de determinar el genotipo con combinaciones a dosis fija de sofosbuvir velpatasvir durante 12 semanas o glecaprevir pibrentasvir durante 8 semanas.

En los pacientes cirróticos debe determinarse el genotipo. Los pacientes *naïves* con cirrosis compensada Child A genotipo 1, 2, 4, 5 y 6 pueden tratarse con combinaciones a dosis fija de sofosbuvir velpatasvir o glecaprevir pibrentasvir durante 12 semanas. Los pacientes *naïves* con cirrosis Child A con genotipo 3, pueden tratarse con glecaprevir pibrentasvir durante 8 semanas o sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir durante 12 semanas o con 12 semanas de sofosbuvir velpatasvir siempre que se haya excluido la sustitución asociada a resistencia Y93H en NS5A, aunque esa sustitución es poco frecuente.

Los pacientes con cirrosis descompensada Child B o C deben tratarse en el contexto del manejo de enfermedad hepática avanzada. Pueden recibir independientemente del genotipo, la

Tabla 19-2. Interacciones con los antirretrovirales

	<i>Grazoprevir/ elbasvir</i>	<i>Sofosbuvir/ velpatasvir</i>	<i>Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir</i>	<i>Glecaprevir/ pibrentasvir</i>
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleós(t)idos</i>				
Abacavir, lamivudina, emtricitabina	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
Tenofovir TDF	Se puede coadministrar	Requiere monitorización frecuente por riesgo de ↑ de niveles de TDF	Requiere monitorización frecuente por riesgo de ↑ de los niveles de TDF	Se puede coadministrar
Tenofovir TAF	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
<i>Inhibidores de la proteasa</i>				
Atazanavir/ritonavir o cobicistat	Contraindicado	Se puede coadministrar	Contraindicado	Contraindicado
Darunavir/ritonavir	Contraindicado	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar con darunavir/rito QD, potencial interacción en administración BID	Contraindicado
Darunavir/ cobi	Contraindicado	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Contraindicado
Lopinavir/ritonavir	Contraindicado	Se puede coadministrar	Contraindicado	Contraindicado
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos</i>				
Doravirina	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar.	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
Efavirenz	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Nevirapina	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Etravirina	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Rilpivirina	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
<i>Inhibidores de la integrasa/entrada</i>				
Cabotegravir	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
Bictegravir	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
Raltegravir	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
Dolutegravir	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
Elvitegravir/cobicistat	Contraindicado	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
Maraviroc	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar

combinación de sofosbuvir velpatasvir con ribavirina ajustada a peso durante 12 semanas, o alternativamente aquellos pacientes que no pudieran recibir ribavirina, con la combinación de sofosbuvir velpatasvir durante 24 semanas.

Los pacientes coinfectados por VIH y VHC deben recibir tratamiento de acuerdo a las mismas recomendaciones realizadas para pacientes mono infectados por VHC, pero atendiendo a las posibles interacciones con el tratamiento antirretroviral que se describen en la tabla 19-3.

RETRATAMIENTO EN PACIENTES CON FRACASOS PREVIOS

Se considera que los pacientes que fracasaron a un tratamiento previo con interferón pegilado y ribavirina, con o sin inhibidor de la proteasa del VHC de primera generación se pueden tratar igual que los pacientes naive, ya que los porcentajes de RVS son muy similares.

La determinación de variantes asociadas a resistencia no está recomendada en todos los casos, dada la dificultad en su interpretación.

Los pacientes que han fracasado en un régimen con sofosbuvir o elbasvir/grazoprevir pueden rescatarse con la combinación sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir durante 12 semanas.

Aquellos pacientes que fracasaron con un régimen basado en glecaprevir/Pibrentasvir pueden rescatarse con la combinación sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir durante 12 semanas o con la combinación de glecaprevir/Pibrentasvir y sofosbuvir durante 16 semanas asociado a ribavirina ajustada a peso especialmente en pacientes cirróticos.

En los casos de fracaso a múltiples combinaciones de antivirales de acción directa, la determinación de variantes asociadas a resistencia sería de utilidad para el diseño de un régimen con al menos dos antivirales eficaces, asociados a ribavirina y con duración extendida

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B

En pacientes coinfectados debe iniciarse tratamiento antirretroviral incluyendo fármacos activos frente a VHB: lamivudina, emtricitabina, tenofovir diproxilfumarato o alafenamida formando parte de una combinación antirretroviral triple. Si estuviera contraindicado el tenofovir por nefropatía, se puede utilizar el entecavir junto con un tratamiento antirretroviral efectivo. Otros regímenes como adefovir solo o en combinación con lamivudina, emtricitabina o telbivudina no se recomiendan en pacientes coinfectados por VIH.

El seguimiento posterior debe incluir la determinación semestral de ADN-VHB para monitorizar la eficacia del tratamiento y la determinación periódica del grado de fibrosis; se debe realizar una ecografía semestral para *screening* de hepatocarcinoma (HCC) sobre todo cuando existen datos de cirrosis u otros factores de mayor riesgo de HCC: hombres de raza asiática o negra mayores de 40 años, mujeres asiáticas mayores de 50 años, cuando tienen un familiar de primer grado con hepatocarcinoma, o personas coinfectadas por el VHD. La determinación de alfa-fetoproteína tiene menor sensibilidad y especificidad que la ecografía, y su determinación es opcional.

La discontinuación del tratamiento eficaz para el VHB puede causar una reactivación del virus y una hepatitis con daño hepatocelular grave. También se han observado reactivaciones del VHB durante el tratamiento con antivirales de acción directa para el VHC, por lo que todos los pacientes candidatos a tratamiento del VHC deben estar testados frente al VHB y tratados en los casos necesarios.

MANEJO DEL PACIENTE COINFECTADO CON ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA

El tratamiento de la infección crónica por VIH y de la hepatitis crónica por VHC o VHB es una parte fundamental del manejo de la enfermedad hepática avanzada en pacientes coinfectados por VIH y VHC o VHB.

En la elección del tratamiento antirretroviral debe tenerse en cuenta que disponemos de poca información del uso de muchos antirretrovirales en pacientes con cirrosis hepática en estadios avanzados (Child C) y por lo tanto se aconseja el uso de estos fármacos con precaución y monitorizando niveles en el caso de que esto sea posible. Los inhibidores de la integrasa no potenciados, raltegravir y dolutegravir, serían los fármacos de elección como tercer agente en este tipo de pacientes, junto a la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos o nucleótidos dada la amplia experiencia de uso y seguridad contrastada. Además estas combinaciones ofrecen un buen perfil de interacciones, especialmente relevante en pacientes en los que se contempla el trasplante hepático y van a requerir inmunosupresores y/o antivirales frente al VHC.

El tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes con cirrosis descompensada debe realizarse en una unidad con experiencia en el manejo de la enfermedad hepática avanzada idealmente con un programa de trasplante.

En pacientes con enfermedad hepática por VHB debe iniciarse tratamiento con tenofovir asociado a emtricitabina o lamivudina como parte de su tratamiento antiviral. Debe tenerse en cuenta que la evolución de la enfermedad hepática terminal es más rápida en los pacientes coinfectados y posiblemente debe considerarse la opción del trasplante más precozmente que en pacientes no infectados por VIH. Los criterios requeridos para el trasplante en relación a la situación de la infección por VIH están recogidos en el documento de consenso realizado por GESIDA, el Plan Nacional del SIDA y la Organización Nacional del Trasplante.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Berenguer J, Jarrín I, Pérez-Latorre L et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Elimination Is Feasible, but the Burden of Residual Cirrhosis Will Be Significant. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Jan; 5(1): ofx258. Published online 2018 Jan 12. doi: 10.1093/ofid/ofx258
2. Carrat F, Fontaine H, Dorival C et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Feb 11. pii: S0140-6736(18)32111-1. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1. [Epub ahead of print]

3. David G, Ivo C.D, Kia S et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:1090–1099
4. Zelenev S, Jianghong L, Mazhnaya A, Basu S et al. Hepatitis C virus treatment as prevention in an extended network of people who inject drugs in the USA: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases* 2018 (18); 215-224
5. AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed November 2nd, 2022.
6. Miró JM, Torre-Cisnero J, Moreno A et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Jun-Jul;23(6):353-62
7. Jean-Michel Pawlotsky, Francesco Negro, Alessio Aghemo, Marina Berenguer, Olav Dalgard, Geoffrey Dusheiko, Fiona Marra, Massimo Puoti, Heiner Wedemeyer. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology* 2020 (73): 1170-1218. doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018

Capítulo 20

Trastornos neurocognitivos en la infección por VIH

José A. Muñoz-Moreno, Juan Manuel Tiraboschi,
Daniel Podzamczar, Bonaventura Clotet

Introducción

Manifestaciones clínicas y etiología

Tipos de trastornos neurocognitivos

asociados al VIH y métodos de evaluación

Intervenciones

Conclusiones

Bibliografía recomendada

INTRODUCCIÓN

Gracias a la generalización del uso de tratamientos antirretrovirales combinados (TAR), la aparición de demencia asociada al VIH se ha reducido considerablemente, aunque de forma simultánea ha aumentado la presencia de trastornos considerados de tipo más leve. Una prueba de ello es que en la práctica clínica los pacientes con VIH siguen refiriendo con frecuencia problemas de memoria, concentración o planificación, a pesar de que su situación virológica esté controlada, o de que aparentemente no existan otros síntomas clínicos. Además, existen trabajos recientes en la literatura que muestran como el deterioro neurocognitivo asociado al VIH implica consecuencias negativas sobre la calidad de vida, el funcionamiento diario, o incluso parámetros clínicos, como una peor adherencia al tratamiento antirretroviral. Todo ello ha llevado a un creciente interés por el estudio de la alteración del sistema nervioso central (SNC) y del funcionamiento neurocognitivo en los pacientes infectados por el VIH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ETIOLOGÍA

La alteración del funcionamiento neurocognitivo es una complicación frecuente en la infección por VIH. Numerosos estudios han confirmado que alrededor de la mitad de las personas infectadas pueden presentar problemas en su funcionamiento neuropsicológico. Se cree que esta frecuencia puede haber descendido en los últimos años, probablemente por el inicio más temprano del TAR y el mejor manejo clínico global de la infección, aunque aún no se dispone

de datos representativos publicados en la literatura. Esta alteración puede implicar un peor rendimiento en áreas como el aprendizaje, la memoria de trabajo, la atención, el funcionamiento ejecutivo o la psicomotricidad.

El deterioro neurocognitivo asociado al VIH no ha sido relacionado únicamente con consecuencias negativas, tales como el empeoramiento del desarrollo de las actividades de la vida diaria o una peor calidad de vida, sino que también se ha vinculado a factores clínicos, como una mayor presencia de fallo virológico, tasas de muerte superiores en aquellos pacientes que presentaron previamente cambios neurocognitivos, o peor adherencia al tratamiento antirretroviral.

El VIH penetra en el SNC en las primeras semanas de infección y usa este entorno no sólo como medio de transporte, sino también como reservorio de replicación viral. Tradicionalmente se ha entendido el proceso de infección del SNC como un mecanismo de «caballo de Troya», que incluye la infección de monocitos y macrófagos, provocando la secreción de una variedad de factores implicados en la función neural y glial. También se ha observado que se produce una respuesta proinflamatoria derivada de la infección de estas otras sustancias, causando una respuesta amplificada de neuroinflamación y un efecto en los astrocitos, desencadenado por la misma actividad neurotóxica. Asimismo, el virus no se distribuye dentro del SNC homogéneamente. Existen zonas del cerebro con diferente presencia de VIH, condicionado esto por condiciones genéticas del virus y características del huésped. Las regiones en las que se muestra en mayor cantidad son los ganglios basales y el hipocampo, y en menor grado en el córtex cerebelar y la sustancia gris cortical medio-frontal. Estos descubrimientos han permitido confirmar un perfil de afectación neuropsicológica de tipo fronto-subcortical, representando así disfunción de estructuras tanto a nivel cerebral frontal como a nivel subcortical. Es por todas estas evidencias que hoy en día se piensa que el proceso de infección del SNC por el VIH es bastante más complejo de lo que durante años se ha sugerido.

TIPOS DE TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

La forma más conocida de alteración neurocognitiva en la infección por VIH es la demencia asociada al VIH (*HIV-Associated Dementia* o HAD), caracterizada por la aparición del complejo demencia-SIDA (CDS). Sin embargo, también pueden aparecer otros trastornos, como la alteración neurocognitiva asintomática (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment* o ANI) o el trastorno neurocognitivo leve (*Mild Neurocognitive Disorder* o MND). Los criterios diagnósticos propuestos para estos trastornos se muestran gráficamente en la Tabla 20-1.

El diagnóstico de estos trastornos requiere alguna evidencia de que la alteración no existía previamente al momento de producirse la infección, así como la atribución de que el trastorno no puede ser explicado por otras causas. Esto nos indica que el proceso diagnóstico debe ser especialmente preciso, y que se debe descartar la existencia de otras patologías susceptibles de influir en el rendimiento neuropsicológico. Específicamente, el diagnóstico diferencial debería

centrarse prioritariamente en diferenciar el trastorno neurocognitivo de una infección oportunista, u obviamente de cualquier otra enfermedad mental o daño cerebral de diferente origen, así como de la existencia de patología psiquiátrica o de alteración del estado de ánimo.

La interferencia en el funcionamiento diario, o la propia queja subjetiva por parte del paciente, son aspectos también esenciales en este diagnóstico. Ese hecho no implica que toda alteración neuropsicológica provoque ser consciente de ella, pero sí una diferencia en cuanto a la severidad del trastorno. En ese sentido, la existencia de MND, por ejemplo, requiere la existencia de interferencia o queja en el funcionamiento diario.

Múltiples propuestas internacionales han defendido y recomendado el uso de las exploraciones neuropsicológicas como método fundamental de evaluación neurocognitiva en la infección por VIH. Esto implica la utilización de baterías compuestas por pruebas neuropsicológicas previamente adaptadas y validadas, permitiendo así la valoración del rendimiento en diferentes áreas o funciones cognitivo-motoras. La Tabla 20-2 muestra las funciones neurocognitivas que han sido recomendadas en la evaluación de la infección por VIH e incluye algunas pruebas neuropsicológicas que han sido más comúnmente utilizadas.

En pacientes seleccionados con sospecha de trastorno neurocognitivo asociado al VIH, se recomienda confirmar la etiología mediante resonancia magnética (imágenes de afectación sustancia blanca sugestivas de encefalopatía por el VIH, aunque su ausencia no lo descarta) y punción lumbar. En esta última, la alteración celular/bioquímica, la presencia de carga viral en LCR mayor de 1 log con respecto al plasma o detectable en un paciente con carga viral indetectable en plasma, más el descarte de otras entidades (lúes, criptococosis, etc), apoyarán fuertemente el diagnóstico de trastorno neurocognitivo asociado al VIH. En caso de carga viral detectable en LCR, si es posible, sería de interés hacer un *test* de resistencias ya que en ocasiones el SNC

Tabla 20-1. Criterios para la clasificación diagnóstica de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH

	No causa aparente pre-existente	Ausencia de delirio	Tiempo de inicio >1 mes	Alteración en ≥2 funciones neurocognitivas	Interferencia en funcionamiento diario o queja autorreferida
Alteración neurocognitiva asintomática (ANI)	✓	✓	✓	✓	No
Trastorno neurocognitivo leve (MND)	✓	✓	✓	✓	Moderada
Demencia asociada al VIH (HAD)	✓	✓	✓	Marcada	Marcada

Nota: Basado en la propuesta de Antinori et al, 2007

Tabla 20-2. Dominios cognitivos incluidos en la exploración neuropsicológica recomendada en la infección por VIH y propuesta de pruebas neuropsicológicas

Dominios Cognitivos/ Pruebas

Atención / Memoria de Trabajo

California Computerized Assessment Package (CalCAP)

Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)

WAIS-III Digits Test

WAIS-III Letter-Numbers Test

Continuous Performance Tests - Second Edition (CPT-II)

Velocidad en el Procesamiento de la Información

Trail Making Tests (TMT) - Part A

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

CalCAP

Memoria / Aprendizaje

California Verbal Learning Test - Second Edition (CVLT-II)

Rey Auditory Verbal Learning Test

Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R)

Funciones Ejecutivas

Stroop Test

TMT - Part B

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Category Test

Fluencia Verbal

Controlled Oral Word Association (COWAT)

Animals Test

Boston Naming Test

Función Motora

Grooved Pegboard Test (GPT)

Electronic Tapping Test (ETT)

Nota: Basado en la propuesta de Muñoz-Moreno, 2007

puede comportarse como un compartimento separado y albergar virus con mutaciones diferentes a las del plasma o en ausencia de mutaciones en plasma.

INTERVENCIONES

Existen diferentes líneas de investigación centradas en la mejora de la afectación neurocognitiva por VIH. Principalmente, las estrategias que han mostrado más beneficios han sido las propias terapias antirretrovirales. Actualmente se sabe que actuaciones como el inicio más temprano de la terapia antirretroviral o la continuidad del tratamiento pueden ser intervenciones que

ayuden en la protección del funcionamiento neurocognitivo. Por otra parte, la hipótesis más extendida es que los fármacos antirretrovirales con mayor presencia en el SNC (sobre todo con elevadas concentraciones de fármaco no unido a proteínas en LCR) pueden producir una mayor mejora cognitiva en pacientes con trastornos neurocognitivos y/o síntomas neurológicos causados por el VIH. También hay que mencionar que se ha descrito relación entre el uso de ciertos fármacos antirretrovirales y signos de neurotoxicidad, siendo los más frecuentes efavirenz e inhibidores de la integrasa de segunda generación, con más datos sobre dolutegravir, aunque es un tema controvertido.

Adicionalmente, en la actualidad se están estudiando estrategias farmacológicas diferentes al TAR. El razonamiento para el uso de estas otras intervenciones ha sido la búsqueda de tratamientos farmacológicos que hayan mostrado beneficios en la alteración neurocognitiva asociada a otras enfermedades. Algunos ejemplos son la esquizofrenia, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, donde se han encontrado fármacos que han permitido la mejora de la afectación neurocognitiva a través de nuevas estrategias farmacológicas. Sin embargo, a día de hoy aún existen pocos estudios hayando mejoras en este escenario y realmente los resultados han sido dispares.

Otra línea de intervención que progresivamente se está defendiendo cada vez más, son las estrategias no farmacológicas, las cuales incluyen intervenciones psicológicas y conductuales, tales como la estimulación cognitiva o la modificación de hábitos de la vida diaria. Específicamente en el campo del VIH, ya existen trabajos que han descrito ventajas sustanciales del ejercicio físico moderado, diferentes entrenamientos cognitivos o estilos de vida saludables.

En España se han propuesto 2 algoritmos terapéuticos para el manejo de la detección y diagnóstico de los trastornos neurocognitivos en la infección por VIH (Fig. 20-1) y para su tratamiento y seguimiento (Fig. 20-2).

CONCLUSIONES

Es importante destacar que las alteraciones neurocognitivas asociadas al efecto del VIH pueden ser comunes en la actualidad en las personas con VIH. Además, a pesar de que el uso generalizado de las terapias actuales contra el VIH ha reducido de forma significativa la incidencia de las formas más severas, tanto la incidencia como la prevalencia de cambios de tipo más leve persisten.

Estas alteraciones están asociadas a consecuencias negativas en la calidad de vida y el funcionamiento diario, pero también al manejo clínico de los pacientes, ya que la aparición de empeoramiento puede ser un factor predictor de progresión hacia demencia, así como de menor éxito del tratamiento antirretroviral.

Por todos estos motivos, tanto el diagnóstico precoz como el descubrimiento de estrategias efectivas en la prevención y mejora de estas alteraciones se han convertido en necesidades prioritarias en el manejo clínico de estos pacientes. En este sentido, si bien es cierto que en la actualidad aún se desconoce un tratamiento claramente efectivo para la prevención o mejora

de estas complicaciones, también lo es que cada vez contamos con más evidencias de nuevas estrategias para la evaluación y mejora del funcionamiento del SNC en las personas con VIH.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.
2. Muñoz-Moreno JA (2007). Neurocognitive and motor disorders in HIV infection. Assessment and interventions. In: *Research focus on cognitive disorders*. (Eds: Plishe VN). Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 133-147.
3. EACS (European AIDS Clinical Society) GUIDELINES. Version 11.0. October 2021. Algorithm for

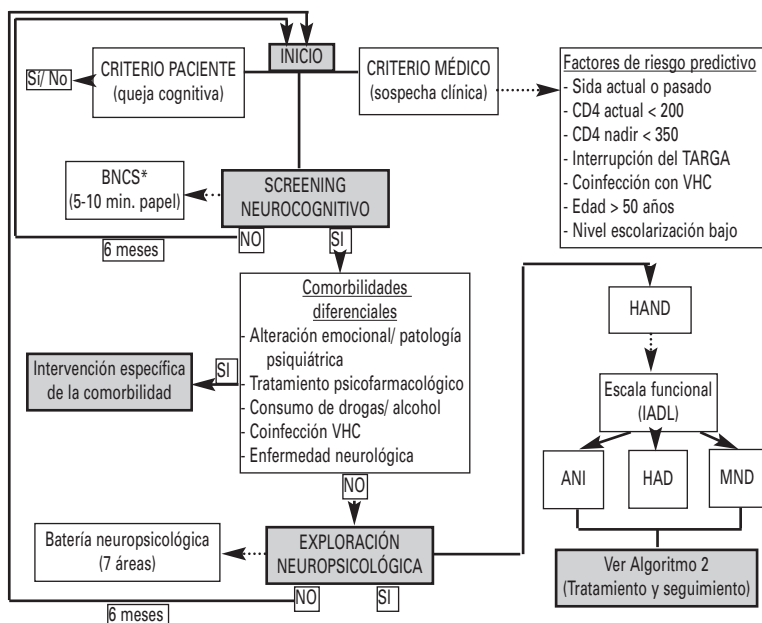


Fig. 20-1. Algoritmo propuesto para la detección y evaluación de los trastornos neurocognitivos en pacientes con VIH, basado en las «Recomendaciones de GESIDA/PNS sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por VIH» de 2012

Notas: ANI: Alteración neurocognitiva asintomática. BNCS: *Screening* neurocognitivo breve. HAD: Demencia asociada al VIH. HAND: Alteración neurocognitiva asociada al VIH. MND: Alteración neurocognitiva menor. *En centros donde no exista accesibilidad a servicio de neuropsicología se recomienda pasar directamente al algoritmo de la figura 20-2, previa presencia de queja cognitiva por parte del paciente o sospecha del clínico, mas un *test* de *Screening* alterado

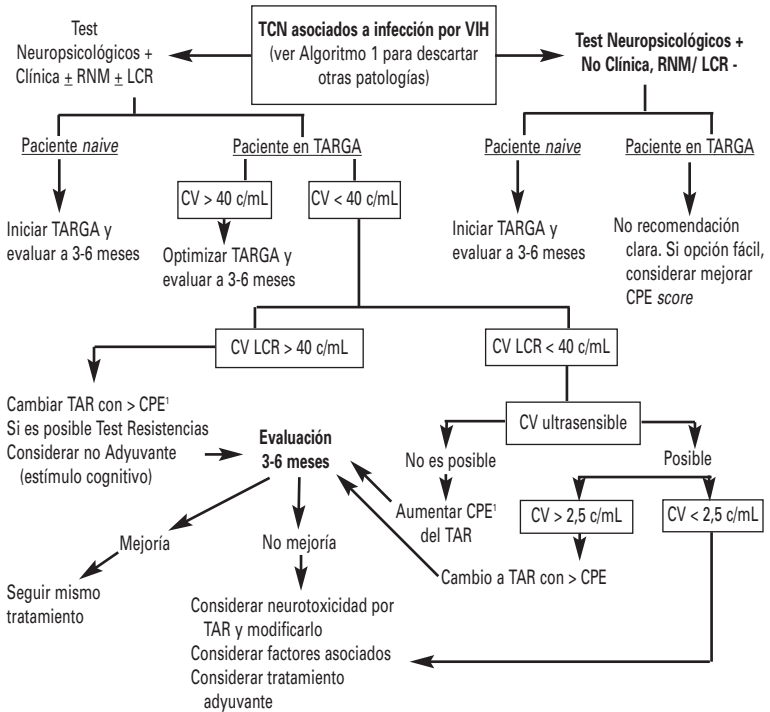


Fig. 20-2. Algoritmo propuesto para el tratamiento y seguimiento de los trastornos neurocognitivos en pacientes con VIH basado en las «Recomendaciones de GESIDA/PNS sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por VIH» de 2012.

Notas: ¹CPE score: grado de penetrabilidad de fármacos ARV en LCR (Letendre 2010)

Diagnosis and Management of Cognitive Impairment in PLWH without Obvious Confounding Conditions, pp. 104. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines>. Último acceso 2 de agosto de 2022.

4. The Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. Clin Infect Dis. 2013 Apr;56(7):1004-17.
5. Grupo de expertos de GeSida y de la SCPNS. Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Jan;32(1):37-47

Capítulo 21

Trastornos psiquiátricos y aspectos psicológicos de los pacientes con VIH

Jordi Blanch, Crisanto Díez
Carmina R. Fumaz, Silvina Magnani

Introducción

Detección de los trastornos mentales
en los pacientes con VIH

Tratamiento psicofarmacológico

Aspectos psicológicos en los pacientes con VIH

INTRODUCCIÓN

Los trastornos psiquiátricos y los trastornos por uso de sustancias son muy frecuentes en las personas con VIH y su prevalencia es superior a la de la población general. Este hecho tiene diversas causas. En primer lugar, las personas con trastornos mentales y/o trastornos por consumo de sustancias tienen mayor riesgo de contraer la infección por el VIH. Por otro lado, la misma infección puede provocar trastornos mentales, o bien como consecuencia directa de la infección en el SNC (el VIH invade el sistema nervioso central en fases tempranas de la infección y afecta predominantemente estructuras subcorticales y del sistema límbico), o por el efecto de enfermedades asociadas a la infección o sus complicaciones sobre el SNC, o por el efecto neurotóxico de algunos de los tratamientos utilizados. Además, el hecho mismo del diagnóstico de la enfermedad y sus repercusiones psicosociales también pueden provocar alteraciones psicológicas y psiquiátricas. Los trastornos psiquiátricos en los pacientes con VIH juegan un papel importante dado que son de los principales factores implicados en el empeoramiento de la calidad de vida, favorecen la presencia de conductas de riesgo para la transmisión y una menor utilización de medidas profilácticas y son un factor independiente relacionado con una mala adherencia al tratamiento. De esta forma, la detección y tratamiento de los trastornos psiquiátricos, de forma directa o indirecta, puede contribuir significativamente a reducir la transmisión, disminuir el sufrimiento, mejorar la adherencia y disminuir morbilidad y mortalidad.

DETECCIÓN DE LOS TRASTORNOS MENTALES EN LOS PACIENTES CON VIH

La entrevista clínica sigue siendo la herramienta fundamental para realizar un diagnóstico psiquiátrico. La entrevista deberá constar de una anamnesis y de una exploración del estado mental que incluya la valoración del nivel de conciencia, orientación, memoria, lenguaje, conducta, estado de ánimo, pensamiento y percepción, entre otras. Para realizar el diagnóstico diferencial nos ayudarán una anamnesis completa (que incluya antecedentes personales o familiares de patologías psiquiátricas, el tratamiento farmacológico actual y la historia de abusos de tóxicos), la exploración física y diferentes exploraciones complementarias (analítica completa, *screening* de tóxicos, neuroimagen y neuropsicología).

SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH

Síndrome depresivo

La prevalencia de los trastornos depresivos en los pacientes VIH+ es más elevada que la observada en la población general, y similar a la de otras enfermedades crónicas. Los datos indican una prevalencia de depresión del 20% o menor en hombres y del 30 a 50% en mujeres. Además también son frecuentes los trastornos adaptativos y otros síndromes depresivos de menor intensidad, observándose hasta en el 50% de los casos. La incidencia de síntomas depresivos aumenta coincidiendo con determinadas situaciones estresantes relacionadas con la infección: el miedo al rechazo debido al estigma social asociado al VIH, el diagnóstico de seropositividad, el declive del estado inmunitario, la ocurrencia de infecciones oportunistas, el inicio del tratamiento antirretroviral y la aparición de efectos secundarios. La depresión complica el tratamiento de la infección por el VIH ya que incrementa el riesgo de incumplimiento del tratamiento antirretroviral. Algunos autores sugieren que también aumenta la disfunción inmunitaria. Por todo ello es muy importante realizar el diagnóstico y un tratamiento correcto.

El síndrome depresivo se caracteriza por la presencia de tristeza y por una dificultad o incapacidad para disfrutar de actividades habitualmente placenteras, junto con otros síntomas característicos. Entre ellos podemos distinguir los síntomas específicamente depresivos (ideas de inutilidad, de culpa, de desesperanza, ideas de muerte o suicidas, falta de motivación – apatía) y los síntomas que afectan a funciones somáticas y neuropsicológicas (dificultades de concentración, disminución del apetito (hiporexia) con la consiguiente pérdida de peso, insomnio, inhibición o inquietud psicomotora, falta de energía). Estos últimos deben considerarse con cautela ya que pueden ser consecuencia de la patología médica del paciente, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. Orienta hacia un trastorno depresivo de causa psiquiátrica la presencia de síntomas depresivos afectivos y cognitivos como la tristeza, la anhedonia, las ideas de desesperanza, inutilidad o muerte. Algunas escalas diseñadas específicamente para detectar los sín-

tomas de ansiedad o depresión en enfermos con patología orgánica, como la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD), pueden ayudarnos a detectar un trastorno depresivo.

En la depresión de los pacientes seropositivos van a influir muchos factores psicológicos y sociales, pero no podemos olvidar que algunos síntomas depresivos pueden estar desencadenados por otras enfermedades asociadas al VIH y también por algunos fármacos, como efavirenz, el interferón- α utilizado en el tratamiento de la coinfección por el VHC o los corticoides.

El tratamiento debe incluir aspectos educativos, psicoterapia de apoyo, abordaje de la problemática social, y técnicas de terapia cognitivo-conductual o terapia grupal. La terapia grupal suele ser muy efectiva en síndrome depresivo asociado al afrontamiento del diagnóstico de VIH. El tratamiento farmacológico se realizará fundamentalmente con antidepresivos, aunque hay también estudios que utilizan dextroanfetamina y metilfenidato, a pesar de que algunos autores sugieren que estos fármacos dopaminérgicos pueden empeorar los síntomas neuropsicológicos.

Suicidio

Los principales factores de riesgo para el suicidio en los pacientes con infección VIH son las fases avanzadas de la enfermedad, la presencia de un trastorno depresivo mayor, el consumo de sustancias de abuso o antecedentes del mismo, los antecedentes de intentos de suicidio y los factores sociodemográficos (sexo masculino, edad avanzada, falta de apoyo social adecuado). Estos factores no parecen específicos de la infección por el VIH, sino que son también los factores de riesgo de la población general.

Síndrome ansioso

Aunque numerosos estudios indican un aumento de la ansiedad durante el curso de la enfermedad en las personas infectadas por el VIH, los trastornos de ansiedad diagnosticables como tales no tienen una prevalencia más elevada que en la población general (10 a 15%).

El síndrome ansioso se caracteriza por la presencia de ansiedad patológica, es decir, desproporcionada o anacrónica, que provoca un malestar clínico o un deterioro del funcionamiento. Los síntomas son múltiples: activación motora (inquietud, tensión muscular, contracturas, fatiga muscular), activación vegetativa (palpitaciones, sensación disneica, molestias digestivas, etc), inseguridad, preocupaciones excesivas sobre circunstancias del presente o del futuro inmediato, labilidad emocional, irritabilidad, insomnio de conciliación, hiperfagia, y otros.

Para el tratamiento de la ansiedad reactiva a factores estresantes puede ser suficiente la intervención psicoterapéutica. Hay que intentar evitar la utilización de fármacos, especialmente de benzodiazepinas, dado el riesgo de abuso/dependencia y de interacciones farmacológicas con los antirretrovirales. Si existe un trastorno de ansiedad con repercusión sobre el funcionamiento general es aconsejable iniciar tratamiento con antidepresivos y utilizar los ansiolíticos sólo en situaciones puntuales o al inicio del tratamiento.

Síndrome maniaco

El síndrome maniaco se caracteriza por la presencia de un estado de ánimo anormalmente elevado o expansivo (a veces irritable), junto con aumento de la autoestima y sobrevaloración de las propias capacidades, disminución de la necesidad de sueño, verborrea, taquipsiquia, incapacidad para mantener la atención, hiperactividad intencional e implicación excesiva en actividades placenteras sin valoración adecuada del potencial de riesgo (compras desmesuradas, conducción temeraria, inversiones económicas poco razonables, comportamientos sexuales desinhibidos).

Ante un síndrome maniaco debe descartarse en primer lugar una causa médica (encefalopatía por el VIH, infecciones oportunistas en SNC) o tóxico-farmacológica. El síndrome maniaco secundario al VIH tiene habitualmente características diferenciales respecto al primario: presencia de disfunción neurocognitiva, humor con una tendencia mayor a la irritabilidad y menor a la euforia, presentación y desarrollo más graves, y suele aparecer en estadios más avanzados de la infección.

En cuanto al tratamiento, ante un síndrome maniaco secundario debe actuarse en primer lugar sobre la causa, si es posible, además de tratar los síntomas. En general, una vez tratada la causa, en el síndrome maniaco secundario hay menos riesgo de recidiva que en el primario. El tratamiento del síndrome maniaco incluye el uso de un antipsicótico, si se sospecha de una manía secundaria, y de un eutimizante (litio y anticonvulsivantes) y un antipsicótico, si se trata de una manía primaria.

Síndrome psicótico

El síndrome psicótico consiste en un conjunto de síntomas que tienen en común la pérdida del juicio sobre la realidad, alucinaciones (visuales, auditivas y corporales), ideas delirantes y alteraciones de la vivencia del yo (transmisión y lectura del pensamiento), lo que genera gran ansiedad en el individuo.

Tabla 21-1. Causas de síndrome psicótico en pacientes con infección por VIH

Trastornos psiquiátricos primarios (esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo y psicosis reactiva breve)
Abuso de sustancias (cocaína, ketamina, cannabis, MDMA)
Psicosis relacionadas con la infección (complejo demencia-sida, patología focal del SNC –neoplasias o infecciones oportunistas– y cuadros confusionales en un contexto de patología orgánica)
Psicosis iatrogénica (isoniazida, rifampicina, etambutol, corticoides, interferón, nevirapina, efavirenz, didanosina y zidovudina)

Ante un síndrome psicótico en un paciente VIH pueden plantearse diversas etiologías (en la Tabla 21-1 se describen las causas más frecuentes de síndrome psicótico en estos pacientes).

Respecto al tratamiento, debe actuarse sobre la causa, si es posible, y tratar los síntomas. El tratamiento del síndrome psicótico consiste en el uso de antipsicóticos (descritos posteriormente). Es aconsejable seleccionar aquéllos con menos efectos extrapiramidales.

Deterioro cognitivo

La mayor parte de las demencias en pacientes seropositivos corresponden a encefalitis por el VIH, aunque también hay que tener en cuenta las encefalitis por otros agentes oportunistas. Se plantean tres niveles de trastornos neurocognitivos asociados al VIH en base a la gravedad de la clínica: 1) *Deterioro neurocognitivo asintomático* (detectado con técnicas psicométricas pero sin afectación funcional); 2) *Trastorno cognitivo menor asociado al VIH*; 3) *Demencia asociada al VIH*. Ambos trastornos se caracterizan por una disfunción neurocognitiva de predominio subcortical que afecta la atención, la memoria, la velocidad de proceso cognitivo y la función motora. Si progresa el trastorno, puede provocar posteriormente una disfunción cortical.

Actualmente se estima que un 50% tiene algún tipo de afectación neurocognitiva debida al VIH, aunque la prevalencia de demencia asociada al VIH es inferior al 5%.

A pesar de que se han propuesto diversas pruebas de cribado del deterioro cognitivo, resulta igual de útil preguntar al paciente si: 1) ¿Experimenta pérdidas de memoria con frecuencia (p. ej. olvida fechas, eventos o citas especiales, incluso las más recientes)? o 2) ¿Se siente más lento a la hora de razonar, planear actividades o solucionar problemas? o 3) ¿Tiene dificultades para prestar atención (p. ej. a una conversación, un libro o una película)? Si hay indicios de afectación cognitiva, debería realizarse una exploración neuropsicológica para documentar exhaustivamente los déficits cognitivos. Las pruebas de imagen cerebral, como la resonancia magnética, puede que no muestren alteraciones significativas y por ello no son útiles para la confirmación del diagnóstico de demencia asociada al VIH.

Los estudios elaborados utilizando el tratamiento antirretroviral combinado indican una disminución de las alteraciones cognitivas al aplicarlo. A pesar de que se desconoce cuál es la combinación óptima para el tratamiento antirretroviral, se recomienda el uso de dos fármacos con penetración amplia en el líquido cefalorraquídeo si es posible.

Trastornos del sueño

Hasta un 70% de los pacientes presenta insomnio en algún momento de su enfermedad. Debe recordarse que a menudo son síntoma de trastornos como la depresión, el síndrome confusional o el consumo de tóxicos. En otras ocasiones, el causante de los trastornos del sueño es un dolor provocado por alguna enfermedad asociada al VIH. Efavirenz se ha asociado a la presencia de pesadillas.

Disfunción sexual

La falta de libido o deseo sexual puede estar asociado a sintomatología psiquiátrica y/o psicológica (depresión, ansiedad, baja autoestima) y al nivel de afrontamiento al diagnóstico. Los pacientes manifiestan desaparición del deseo sexual por reacción negativa al diagnóstico (miedo a transmitir el VIH, miedo a infectarse de otras ITS). Se han descrito disfunciones sexuales tanto en hombres como en mujeres. La pérdida del impulso o deseo sexual puede tener un impacto significativo sobre la calidad de vida y los sentimientos de autovaloración, y puede contribuir también a generar problemas emocionales como ansiedad o depresión.

La disfunción sexual de los hombres frecuentemente puede deberse a una disminución de las concentraciones de testosterona (hipogonadismo). En los pacientes con enfermedad avanzada se han descrito concentraciones de testosterona más bajas que en la población en general. Además, la afectación neuropática de las vías que regulan la erección, debida al VIH o a los tratamientos antiretrovirales, puede impedir tener o mantener una erección. También se ha descrito que los inhibidores de la proteasa, sobre todo el ritonavir, pueden causar impotencia.

Respecto a las mujeres con infección VIH, no es inusual que experimenten una menopausia precoz como resultado de la producción anómala de hormonas femeninas. La disfunción sexual entre las mujeres puede ser causada también por síntomas físicos como la sequedad vaginal, aftas y dolor o síndrome premenstrual grave.

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO

Aunque los tratamientos psiquiátricos en caso de infección por el VIH siguen los mismos principios que en cualquier trastorno psiquiátrico, cabe considerar algunos aspectos especiales. El uso de fármacos psicotropos en pacientes con infección por VIH sigue principios similares a los de la población geriátrica o de la formada por personas con enfermedades médicas comórbidas, ya que pueden ser más sensibles a las dosis de los fármacos y a sus efectos secundarios y sufren un mayor riesgo de interacciones farmacológicas.

Las directrices generales, aplicables especialmente en pacientes con infección por el VIH en estadio sintomático, incluyen:

- Administración de dosis iniciales más bajas e incremento más lento.

- Programación de la posología lo menos compleja posible.

- Tener en cuenta el perfil de efectos secundarios para evitar efectos adversos innecesarios.

- Considerar vías metabólicas y de eliminación del fármaco para reducir al mínimo tanto las interacciones entre medicamentos como las lesiones en el órgano diana.

Para este último punto, debe tenerse en cuenta que las posibles interacciones farmacológicas en el tratamiento antirretroviral incluyen los efectos de los fármacos antirretrovirales sobre los psicofármacos y a la inversa. Los inhibidores de la proteasa y los de la transcriptasa inver-

sa no nucleósidos son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y pueden inhibir o inducir múltiples isoenzimas. Se trata de los antirretrovirales más problemáticos si se administran junto a psicofármacos.

Aunque algunas de estas interacciones farmacológicas pueden ser sólo teóricas, los clínicos deberían tenerlas en cuenta al prescribir psicofármacos. Además, dada la gran frecuencia del abuso de estas sustancias entre algunos pacientes VIH+, debería hacerse una advertencia general de las interacciones posibles al combinar fármacos antirretrovirales, psicótropos y drogas.

Antidepresivos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Algunos estudios indican que los ISRS se toleran mejor que los antidepresivos tricíclicos y son igualmente efectivos, por lo que se recomiendan como primera elección. Como el ritonavir y los ISRS utilizan vías metabólicas parecidas, la administración conjunta de ambos fármacos puede desencadenar un síndrome serotoninérgico. También debe tenerse en cuenta el posible efecto de los ISRS sobre el metabolismo de los antirretrovirales. La mayoría de los ISRS pueden inhibir isoenzimas del citocromo P450 implicadas en éste metabolismo, especialmente la 3A4 y la 2D6 (Tabla 21-2).

No hay estudios controlados que comparen la eficacia de cada ISRS, por lo que es difícil determinar si un ISRS puede ser mejor que otro, aunque se dispone de más bibliografía sobre la fluoxetina. Si atendemos a sus interacciones, los que alteran menos las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales son el citalopram y el escitalopram, debido a su escasa acción sobre el sistema del citocromo P450.

Antidepresivos tricíclicos

Aunque los antidepresivos tricíclicos son un tratamiento eficaz en pacientes VIH+, su perfil de efectos secundarios interfiere con el cumplimiento del tratamiento. Su eliminación se basa fundamentalmente en la isoenzima 2D6 del citocromo P450. Por lo tanto, si simultáneamente se administran antidepresivos tricíclicos y ritonavir, es recomendable que se realicen ECG y controles de las concentraciones plasmáticas de antidepresivos tricíclicos, ya que pueden incrementarse tanto dichas concentraciones como los efectos secundarios del fármaco (retraso de la conducción cardíaca, efectos anticolinérgicos e hipotensión ortostática) (Tabla 20-2).

Otros antidepresivos

Los nuevos antidepresivos son alternativas potenciales para el tratamiento de la depresión en estos pacientes, aunque se dispone de escasos estudios.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y de serotonina (venlafaxina, duloxetine): La venlafaxina requiere ser metabolizada para ser activa, por lo que los inhibidores de la proteasa podrían reducir su eficacia.

Mirtazapina: En comparación con otros antidepresivos, la mirtazapina produce menor alteración de la función sexual. Su efecto antihistamínico produce un efecto sedante y orexígeno que puede ser útil en determinados pacientes VIH.

Bupropión: Por su potencial activador, puede ser una alternativa en pacientes VIH con anergia, aunque algunos estudios *in vitro* indican que algunos antirretrovirales, como efavirenz, ritona-

Tabla 21-2. Manejo de los antidepresivos

	Dosis (mg/día)*	Efectos adversos más frecuentes (10 – 25% de los casos)
<i>ISRS</i>		
Fluoxetina	10 a 60	En general, buena tolerancia Precaución síndrome serotoninérgico. Diversos casos descritos con fluoxetina en combinación con inhibidores de la proteasa Disfunción sexual
Paroxetina	10 a 50	
Citalopram	10 a 60	
Escitalopram	5 a 30	
Sertralina	50 a 200	
Fluvoxamina	50 a 200	
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>		
Imipramina	25 a 300	Efectos anticolinérgicos relevantes (sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa) Alteraciones ECG
Nortriptilina	25 a 200	
Clomipramina	75 a 200	
<i>Otros</i>		
Mirtazapina	15 a 45	Sedación e hiperorexia (pueden ser beneficiosos en algunos pacientes)
Venlafaxina	50 a 200	Náuseas, sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, hipertensión
Duloxetina	60 a 120	Náuseas, sequedad de boca, nerviosismo, insomnio, estreñimiento, hiporexia
Trazodona	100 a 300	Sedación, sequedad de boca, vértigo
Bupropión	150 a 300	Insomnio, dolor de cabeza, náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, nerviosismo, e hiporexia
Agomelatina	25 a 50	Cefalea, mareo, somnolencia, náuseas, aumento de ALAT y/o ASAT (suspender el tratamiento si > 3 veces LSN)

Notas: *Los individuos de edad avanzada requieren habitualmente un ajuste de la dosis, hasta de un 50% o menos. Deben aplicarse las recomendaciones especificadas en la introducción. LSN: límite superior normal

vir y nelfinavir, interfieren en el metabolismo del bupropión mediante la inhibición de la isoenzima 2B6 del citocromo P450. Debe evitarse la asociación de bupropión con estos fármacos a causa del riesgo de convulsiones.

Antipsicóticos

La administración de medicamentos antipsicóticos en pacientes en fases avanzadas de la infección por el VIH se asocia a un incremento de la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (rigidez, hipo-acinesia y distonía). Los neurolépticos típicos de alta potencia (el haloperidol es el más utilizado en los estudios publicados) tienen una tendencia mayor a producir efectos secundarios extrapiramidales. Los neurolépticos típicos de baja potencia tienen también riesgo de efectos extrapiramidales graves, aunque suelen ser menos problemáticos. La literatura indica que los fármacos antipsicóticos atípicos tienen eficacia similar y menos tendencia a provocar efectos extrapiramidales (Tabla 20-3).

Es interesante destacar que se han observado trastornos del movimiento, incluyendo distonías y parkinsonismo, en las fases avanzadas de la infección por el VIH, aunque no haya habido exposición a neurolépticos. Las alteraciones en los ganglios basales pueden ser un factor que incremente la sensibilidad de los pacientes VIH+ a los efectos secundarios extrapiramidales.

En todo paciente que reciba fármacos antirretrovirales debe tenerse en cuenta la posibilidad de una interacción farmacológica con los antipsicóticos. Para minimizar los efectos secundarios puede ser necesario que se ajuste la dosificación de los antipsicóticos. En la tabla 20-3 se resume el manejo de los antipsicóticos.

Psicoestimulantes

Los psicoestimulantes, como el metilfenidato, suelen utilizarse en pacientes con infección por VIH con deterioro cognitivo y fatiga, y también, aunque con menor frecuencia, en algunos pacientes con depresión. La dosis diaria utilizada habitualmente es de 10 a 60 mg, repartida en diversas tomas, evitando dosis nocturnas. Estos fármacos suelen tolerarse bien y ser seguros. Hay que tener en cuenta que las combinaciones de antirretrovirales que incluyen ritonavir pueden aumentar las concentraciones de metilfenidato y su toxicidad, pero no se han observado hasta el momento interacciones farmacológicas clínicamente significativas en los pacientes con infección por VIH. Debe recordarse la posibilidad de psicosis inducida por agonismo dopaminérgico en pacientes vulnerables, como los que tienen antecedentes de afectación del SNC a causa del VIH o bien antecedentes de psicosis.

Eutimizantes o estabilizadores del humor

Los anticonvulsivantes y el litio son utilizados en psiquiatría para el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar y también para mejorar el control de impulsos.

Carbonato de litio

El carbonato de litio puede utilizarse tanto para el tratamiento de la manía aguda como para la profilaxis del trastorno bipolar. Su principal efecto secundario es su toxicidad neuronal. Se requiere una vigilancia añadida en sujetos con alteraciones gastroentéricas (vómitos y diarreas pueden aumentar la reabsorción de litio y su toxicidad). Como no requiere metabolismo hepático, es una opción razonable para pacientes que reciben fármacos antirretrovirales. El litio debe administrarse con gran precaución en los pacientes con nefropatía por el VIH. Esta complicación puede provocar un descenso de la eliminación del litio y la consiguiente toxicidad.

El litio administrado en las dosis necesarias para mantener los niveles plasmáticos adecuados se ha relacionado con signos de toxicidad neuronal en algunos pacientes VIH, incluso en aquellos sin enfermedad renal. Por lo tanto, la experiencia clínica sugiere que es preferible evitar la administración de litio en pacientes con manía secundaria al VIH o en fases avanzadas de la infección por el VIH, a causa del riesgo de toxicidad.

Tabla 21-3. Manejo de los antipsicóticos

	Dosis (mg/día)*	Efectos adversos más frecuentes (10 – 25% de los casos)
<i>Antipsicóticos típicos</i>		
Haloperidol	vo: 0,5 a 20 (máx 50) im: 40 (máx 120) repartida en 2-4 tomas	Más tendencia a los efectos adversos extrapiramidales (hipo- acinesia, rigidez, distonía), especialmente con el haloperi- dol, flufenazina y trifluoperazina
Perfenazina	vo: 2 a 24, en 3 tomas	
Trifluoperazina	vo: 2 a 24, en 2 a 3 tomas	
Clorpromazina	25 a 150	
<i>Antipsicóticos atípicos o de segunda generación</i>		
Clozapina	25 a 450	Más aumento de peso, hiperglucemia, hipertrigliceridemia
Olanzapina	2,5 a 20	con olanzapina
Quetiapina	100 a 800	Menos tendencia a efectos secundarios extrapiramidales
Ziprasidona	40 a 160	Más efectos anticolinérgicos con clozapina y olanzapina
Risperidona	0,5 a 6	Riesgo de agranulocitosis con clozapina
Aripiprazol	15 a 30	Más sedación con la clozapina, la quetiapina y la ziprasidona
Paliperidona	3 a 9	Paliperidona tiene menos interacciones farmacocinéticas

Nota: * Los individuos de edad avanzada requieren habitualmente un ajuste de dosis, hasta un 50% o menos. Deben aplicarse las recomendaciones especificadas en la introducción

Anticonvulsivantes clásicos

Entre los anticonvulsivantes, el más clásicamente utilizado era la carbamazepina, pero son muchas sus interacciones con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y con inhibidores de la proteasa (disminuyendo sus concentraciones plasmáticas), y probablemente también con otros grupos de antirretrovirales, por lo que no se recomienda su utilización. Otros anticonvulsivantes con menor riesgo de interacción son el ácido valproico y la lamotrigina (porque se metabolizan por glucuronidación), la gabapentina y la pregabalina.

El ácido valproico es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la manía y está especialmente indicado en pacientes con infección por VIH que desarrollen una manía secundaria a complicaciones del virus o al consumo de sustancias psicoactivas. Se ha asociado a hepatotoxicidad y puede producir pancreatitis. El ácido valproico no tiene interacciones con la mayor parte de antirretrovirales. A pesar de ello se han descrito casos de disminución de las concentraciones de ácido valproico en pacientes tratados con lopinavir/ritonavir. Además, la combinación con zidovudina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esta última.

Ansiolíticos y otros fármacos hipnótico-sedantes (benzodiazepinas)

Es preferible evitar este tipo de fármacos en pacientes con dependencia del alcohol y en aquellos que tienen antecedentes de abuso de sustancias. Las benzodiazepinas se metabolizan básicamente mediante la isoenzima 3A del citocromo P450. Se recomienda evitar el uso de midazolam y triazolam con IP o efavirenz, dado el riesgo de toxicidad de estas benzodiazepinas. Por el contrario, el oxazepam, el lorazepam y el temazepam se metabolizan por conjugación directa vía glucoronil transferasa, tienen semividas de eliminación más breves y también tienen una probabilidad menor de acumular metabolitos y de sus efectos secundarios. Por lo tanto, serían las benzodiazepinas de elección en estos pacientes. En España sólo se comercializa el lorazepam.

Un aspecto adicional a tener en cuenta cuando se administran benzodiazepinas metabolizadas por glucuronidación es el efecto inductor del ritonavir sobre la actividad de la glucoronil transferasa. La concentración de los sustratos de la glucoronil transferasa puede disminuir si estos fármacos se administran con ritonavir o nelfinavir. Por lo tanto, en algunos casos, los pacientes que reciben una de estas tres benzodiazepinas pueden necesitar dosis superiores para el control de los síntomas. Los pacientes con dependencia de las benzodiazepinas también pueden sufrir un síndrome de abstinencia si se empieza el tratamiento con ritonavir o nelfinavir.

Metadona

Algunos estudios han observado interacciones farmacológicas entre la metadona y algunos antirretrovirales. Así, por ejemplo, se ha visto que la metadona aumenta los niveles plasmáticos de zidovudina, mientras que abacavir aumenta la eliminación de metadona. Los inhibidores de la proteasa pueden tener un efecto tanto inhibitorio como inductor de la metabolización de metadona. Así, nelfinavir parece tener un efecto inductor de su metabolismo, por tanto, el

riesgo de aparición de síndrome de abstinencia. Por último, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de primera generación (nevirapina y efavirenz) producen un efecto inductor del metabolismo de la metadona y pueden desencadenar un síndrome de abstinencia, por lo que es necesario ajustar la dosis de metadona. La administración conjunta de metadona con etravirina, un inhibidor no nucleósido de segunda generación, no requiere ajuste de dosis.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS EN LOS PACIENTES CON VIH

El VIH conlleva importantes repercusiones psicológicas en las personas con VIH, así como en su entorno familiar y social, personal sanitario y sociedad en general. Se trata de una enfermedad compleja a la que se añaden una serie de aspectos que dificultan su abordaje: diferentes maneras de vivir la sexualidad, miedo a la infección, marginación, uso de sustancias tóxicas.

La persona afectada atraviesa diferentes etapas a lo largo del proceso de su enfermedad. Durante ese recorrido, experimentará toda una serie de emociones que irán apareciendo ante cada situación nueva que se le vaya presentando: el diagnóstico, comunicar o no la nueva situación a familiares y/o amigos, el miedo al rechazo, el inicio del tratamiento, los cambios de medicación, las enfermedades oportunistas, etc. Los cambios anímicos pueden ser rápidos, dependiendo a veces del resultado de un simple análisis de sangre. Por otro lado, la enfermedad se sigue manteniendo oculta con frecuencia, con los problemas sociales, laborales y, en definitiva, de relación con el exterior que esto puede generar.

Las emociones que pueden surgir van de la tristeza a la ansiedad, pasando por el miedo, la rabia o la culpa. Diversas somatizaciones son, a menudo, reflejo de procesos depresivos sin detectar. En ocasiones, los síntomas que muestran los pacientes en la consulta encubren situaciones emocionales disfuncionales y un ejemplo de ellos puede ser la fatiga. Investigaciones recientes han mostrado que la fatiga y la depresión están estrechamente relacionadas, alertando sobre la necesidad de explorar una posible depresión enmascarada tras la fatiga. El cansancio aparece inevitablemente en aquellos que llevan años en tratamiento, así como la incertidumbre ya que, aunque en la actualidad se dispone de más y mejor información sobre los mecanismos de acción del virus y cómo combatirlo, aún existen muchos interrogantes relativos al impacto a largo plazo de la toxicidad de los fármacos antirretrovirales y de la propia infección.

Ante el diagnóstico de una enfermedad crónica es necesario, además de un tiempo de adaptación a esa nueva situación, la puesta en marcha de una estrategia fundamentada en dos actitudes aparentemente contradictorias: la interiorización y el distanciamiento. La interiorización sería el proceso de reflexión sobre la nueva situación que permite poder darle un significado. El ser humano necesita hacer una interpretación de lo que le pasa para poder comunicarlo a los demás. Esta interpretación se basa en las referencias que le proporciona su propia biografía, es decir, sus recuerdos, sus creencias, su cultura. Es en este proceso mental cómo la persona se apropia de la realidad y «aquella» enfermedad pasa a ser «su» enfermedad. De esta forma, la comunicación con los demás evita el aislamiento y hace el sufrimiento más tolerable.

Por su parte, el distanciamiento permite relativizar las nuevas circunstancias para poder examinarlas de nuevo. Es esa actitud distante la que permite ser conscientes de las propias limitaciones y ese conocimiento constituye un buen punto de partida para tomar posesión del nuevo dominio, aunque sea más reducido que el anterior. A la vez, es condición previa para poder redefinir las nuevas relaciones con los demás.

El proceso de adaptación a la nueva realidad se basa en algunos aspectos fundamentales. Por un lado, y como pilar fundamental, es necesaria una correcta información sobre el VIH y su evolución, tratamientos y efectos secundarios, conductas preventivas, etc. Es asimismo básico establecer una buena relación medico-paciente basada en la confianza, la empatía y la escucha activa. Otros factores relacionados con un adecuado proceso de adaptación incluyen el apoyo familiar y/o social, la estabilidad económica y el acceso a servicios específicos de intervención (por ejemplo, el apoyo psicológico).

Una de las características de la infección por el VIH que más dificulta este correcto proceso de adaptación a la enfermedad es su falta de sintomatología durante largas etapas. Resulta muy difícil admitir la existencia de una enfermedad y la necesidad de su control cuando no se tienen síntomas ni limitaciones de ningún tipo. En la actualidad, muchas personas empiezan tratamiento sin haber padecido ningún síntoma y otras deben mantenerlo de la misma forma. Paradójicamente, son los propios fármacos los que limitan la vida cotidiana del paciente por su toxicidad. Los efectos secundarios constituyen uno de los principales obstáculos para que la persona tome la medicación con el rigor necesario y uno de los motivos principales para el abandono del tratamiento. Junto a la ya mencionada toxicidad, los pacientes con VIH deben enfrentarse ahora a otras fuentes de preocupación como son la precariedad de la situación económico social, falta de ingresos, falta de respuesta inmediata a las personas sin hogar, recorte de las ayudas o pensiones asociadas a enfermedades médicas, el aumento de patologías concomitantes, de etiología en muchas ocasiones aún dudosa y que suponen una fuente añadida de estrés para los afectados. La inestabilidad socioeconómica influye en el cuidado de la salud y en la sintomatología psicológica. Cada vez resulta más frecuente encontrar en los pacientes disfunciones neurocognitivas, patología cardiovascular, alteraciones óseas, entre otras, que requieren de un cuidado paralelo a la infección.

El modelo de atención centrado en el paciente, facilita la toma de decisiones en conjunto, favorece el desarrollo de autoresponsabilidad en el cuidado de la propia salud, promueve el trato empático por parte de los facultativos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brandt C, Zvolensky MJ, Woods SP, Gonzalez A, Safren SA, O'Cleirigh CM. Anxiety symptoms and disorders among adults living with HIV and AIDS: A critical review and integrative synthesis of the empirical literature. *Clin Psychol Rev.* febrero de 2017;51:164-84.
2. Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Psychopharmacological Treatments in HIV Patients under Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev.* 2012 Apr;14(2):101-11.
3. Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disor-

- ders in HIV infection. *AIDS Rev.* 2011 Jul-Sep;13(3):171-9.
4. van Luenen S, Garnefski N, Spinhoven P, Spaan P, Dusseldorp E, Kraaij V. The Benefits of Psychosocial Interventions for Mental Health in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS Behav.* 2018 Jan;22(1):9-42. doi: 10.1007/s10461-017-1757-y.
5. Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, Stein DJ, Obuku EA, Joska JA. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1. Art. No.: CD008525. DOI: 10.1002/14651858.CD008525.pub3
6. Bhochhibhoya A, Harrison S, Yonce S, Friedman DB, Ghimire PS, Li X. A systematic review of psychosocial interventions for older adults living with HIV. *AIDS Care.* 2021 Aug;33(8):971-982.
7. Rzesutek M, Gruszczyńska E, Piśta M, Malinowska P. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34868481/> HIV/AIDS stigma and psychological well-being after 40 years of HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol.* 2021 Nov 25;12(1):1990527

Capítulo 22

Intervención dietético-nutricional en la infección por el VIH/Sida

Carla Estany, Pere Leyes, Antonio Navarro

Introducción

Valoración nutricional del paciente con infección por VIH

Consejo dietético en el paciente con infección por VIH

Suplementos nutricionales. Interacciones

INTRODUCCIÓN

El espectro clínico de la infección por VIH ha variado mucho a lo largo del tiempo, en estrecha relación con la disponibilidad de tratamiento antirretroviral efectivo y la aparición de pausas con menor toxicidad metabólica. De la misma manera, el enfoque nutricional también ha variado radicalmente.

En los inicios de la epidemia la pérdida de peso llegó a tener tanta entidad, que el cuadro constitucional o *wasting syndrome*, fue un criterio de fase avanzada de la infección por VIH, el sida.

Con la irrupción del TAR, la espectacular mejoría en la supervivencia fue en paralelo con la aparición del síndrome de lipodistrofia. Bajo este término se incluyen cambios en la composición corporal (lipoatrofia, lipohipertrofia o una combinación de ambas), acompañados a menudo de alteraciones metabólicas tales como hiperlipemia, insulinoresistencia e hipertensión arterial.

Por otra parte, aunque los cambios en la composición corporal influyen en los factores de riesgo cardiovascular (RCV) clásicos de forma similar al síndrome metabólico en la población general, no todos los efectos metabólicos del TAR se explicarían a través de cambios en la composición corporal, como la adiposidad central, ya que también se ha descrito la aparición de cambios en el metabolismo de los glúcidos y las grasas con el uso de IP o ITIAN, antes de que haya cambios detectables en la composición corporal.

Como era de esperar, todo este conjunto de cambios se vio asociado a un aumento del RCV. Este riesgo aumentado iba ligado a la exposición al TAR, pero no se explicaba sólo por el efecto de los fármacos sobre los factores de RCV clásicos, ya que este riesgo se mantenía significativo en el análisis ajustado por estos factores. Los estudios de discontinuación de tratamiento antirretroviral tampoco mostraron una mejoría al respecto, sino al contrario, se observó un aumento de la mortalidad de cualquier causa y una tendencia acusada a mayor morbilidad cardiovascular.

Hoy en día, la supresión viral continuada mediante TAR, el uso de fármacos con menor toxicidad y un manejo óptimo de los factores de RCV asociados, son las mejores armas para reducir la enfermedad cardiovascular en esta población, tal y como nos indica el declive del número de eventos cardiovasculares en la población infectada por VIH en estos últimos años.

Los inhibidores de la integrasa (INI) son un nuevo grupo de fármacos antirretrovirales de primera línea y baja toxicidad. Sin embargo, el uso de INI ha ido asociado a un aumento de peso. Aunque en la literatura está descrito que la recuperación ponderal con el inicio del TAR es un indicador de buen pronóstico en pacientes con normo o bajo peso, actualmente éste no parece ser un fenómeno limitado a la recuperación de la normalidad, sino que persiste la tendencia al incremento ponderal.

En este sentido, conviene recordar que la historia natural de la infección por VIH sigue un curso paralelo al de la otra «epidemia» de nuestra época: la obesidad; habiéndose observado en los últimos años un porcentaje creciente de sujetos con sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico. Es de prever que en el futuro la obesidad y el hígado graso ligado a disfunción metabólica (MAFLD) sean entidades prevalentes en la población infectada por VIH que el profesional deberá abordar.

Finalmente, conviene tener también presente que otra de las consecuencias de la mejoría extraordinaria en la supervivencia de la infección por VIH es el cambio en el espectro de edad de los pacientes, aumentando progresivamente la proporción de población envejecida. Se ha observado una mayor prevalencia de comorbilidades en sujetos infectados por VIH respecto a controles no infectados del mismo rango de edad. La promoción de hábitos de salud saludables, la prevención de patología crónica y su adecuado control, son otros de los retos en el manejo de estos pacientes

VALORACIÓN NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

En paciente con VIH son válidos los mismos principios y métodos de valoración nutricional que para la población general. Como no existe un parámetro único que nos sirva de indicador fiable del estado nutricional, la valoración nutricional debe valorar diferentes indicadores e interpretarlos en el contexto clínico de cada paciente. En este sentido es importante conocer en qué situación determinados parámetros quedan artefactados y pierden validez, como puede ser la interpretación de cambios de peso cuando hay edemas.

En la valoración nutricional es importante tener en cuenta tres aspectos:

- ☐ El déficit o exceso de ingreso de nutrientes
- ☐ La intensidad de la reacción inflamatoria provocada por la enfermedad
- ☐ El tiempo de instauración

El diagnóstico preciso de la malnutrición se basa en la detección de unos valores anómalos de la composición corporal respecto a una población de referencia, o bien en la demostración de cambios en el tiempo (utilizando a cada individuo como propio control). Dichos cambios los podemos medir de forma sencilla (métodos antropométricos) o de forma más compleja (métodos de composición corporal y valoración morfofuncional).

Desnutrición

En el paciente ambulatorio, la desnutrición acostumbra a ser de instauración subaguda o crónica. La valoración de los cambios de peso es uno de los parámetros más sencillos y fiables. El porcentaje de pérdida de peso es uno de los índices más robustos para interpretar la pérdida de peso. Una pérdida no intencionada de peso superior al 10% es un indicador de desnutrición y nos obliga a llevar a cabo medidas para corregirlo.

Antropometría: En la primera época del TAR, la aparición de lipodistrofia generó confusión respecto a cómo interpretar los cambios en la composición corporal y qué validez tenía la medición de los pliegues cutáneos en la valoración nutricional, es decir, si eran indicadores de toxicidad o del estado nutricional.

Aunque con las pautas de TAR actuales la lipoatrofia es poco común, en un paciente que presenta disminución del tejido adiposo debemos investigar siempre la exposición previa a ITIAN-análogos de la timidina. En el caso que haya habido exposición a fármacos antirretrovirales con potencial lipotóxico, es aconsejable utilizar medidas antropométricas que valoren la masa muscular (como la circunferencia muscular del brazo). A diferencia de la toxicidad de los antirretrovirales, en que el tejido adiposo es el órgano diana, en el *wasting* asociado al VIH, es la pérdida de masa muscular el dato más prominente, teniendo además valor pronóstico. En este sentido, la dinamometría, que mide la fuerza muscular como índice indirecto de la masa muscular, puede ser de utilidad para valorar la evolución del paciente. Si se requiere mayor fiabilidad en el estudio de la composición corporal (p.ej. investigación clínica) se debe recurrir a técnicas como la bioimpedancia, la DEXA o la tomografía computarizada.

Tests multiparamétricos: tanto de cribado (*Malnutrition Universal Screening Tool*; MUST o *Nutritional Screening Risc* 2002; NRS-2002) como de valoración nutricional (Valoración Global Subjetiva; VSG o, en edad geriátrica, el *Mini Nutritional Assessment*; MNA) pueden ser útiles para valorar el estado nutricional del paciente. En lo que respecta a los datos analíticos, la albúmina plasmática es un parámetro bioquímico robusto y de valor pronóstico en un contexto crónico.

En el paciente hospitalizado, el contexto clínico es de una desnutrición de instauración aguda y en su valoración debemos tener en cuenta:

- ☐ El grado de inflamación ligado a la enfermedad que ha motivado el ingreso (la presencia de fiebre alta mantenida o balances nitrogenados negativos, son indicadores de la rapidez con que se pierden tejidos corporales)

- ☐ El grado de desnutrición de base del paciente, como indicador de la reserva tisular. En este sentido nos serán útiles parámetros como el porcentaje de pérdida de peso, el IMC o el peso actual en relación al peso ideal. Si el paciente ya ingresa con desnutrición grave, es necesario instaurar soporte nutricional (enteral o parenteral), en el caso que el paciente no pueda comer
- ☐ Tiempo que lleva con una ingesta insuficiente (especialmente relevante si era inferior al 50% de una ración normal) o la anticipación de días en que se prevé que no podrá comer durante la hospitalización.

Métodos de cribado nutricional como el MUST son perfectamente aplicables al paciente VIH hospitalizado y nos pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes que requieren una intervención nutricional. Es un test sencillo, que valora los tres puntos mencionados.

Es muy importante monitorizar lo que come el paciente durante el ingreso. Aquellos pacientes que no lleguen a consumir el 50% de la dieta, deberían ser identificados como pacientes de riesgo. En este sentido, si esta situación se alarga (o se prevé que se alargue) 5 o más días, el paciente será probablemente tributario a soporte nutricional.

Los parámetros bioquímicos proteicos (albúmina, prealbúmina) pueden verse alterados por causas no nutricionales (p. ej. sepsis, insuficiencia hepática). De todas maneras, aunque la enfermedad aguda pueda estar influyendo en el valor de este parámetro, sus niveles continúan teniendo valor pronóstico y nos pueden ayudar en la valoración de la gravedad del cuadro. Si ello es factible, debe monitorizarse el peso durante el ingreso, aunque hay que tener en cuenta que cambios rápidos de peso obedecen a menudo a cambios en el estado hidroelectrolítico.

Sobrepeso

En la valoración del sobrepeso en el paciente con VIH son útiles los mismos indicadores que se utilizan en la población general.

El IMC como método para estratificar diferentes grados de obesidad es igual de válido. Sin embargo, no nos permite identificar otras condiciones patológicas, como la obesidad sarcopénica. Para ello necesitamos utilizar métodos de composición corporal.

Los parámetros antropométricos (pliegues, circunferencias) no son de utilidad por la gran variabilidad en la distribución de la grasa corporal en el paciente obeso y la poca fiabilidad de la medida en sí.

Sí que tiene mayor interés la valoración de la circunferencia abdominal como indicador de la grasa abdominal. El cociente cintura/cadera (CCC) ha venido usándose como indicador de la distribución de la grasa corporal. Se considera obesidad de tipo central a partir de unos valores de CCC > 0,95 en hombres y > 0,85 en mujeres. Sin embargo, el perímetro abdominal ha mostrado ser mejor indicador de la grasa visceral y del riesgo cardiovascular. Se interpretan como valores de riesgo un perímetro abdominal superior a 102 cm, en hombres y a 88 cm, en mujeres. Para su medición es aconsejable que se tomen referencias óseas (e.g. el punto medio entre

el margen subcostal y las crestas ilíacas).

La relación abdomen-estatura (A/E) es una manera de contemplar la complejidad en la valoración del perímetro abdominal: a partir de 0,55 (tanto para hombres como para mujeres) es un buen predictor del RCV y otros componentes del síndrome metabólico.

$$\text{Relación A/E} = \frac{\text{Perímetro abdominal (cm)}}{\text{Estatura (cm)}}$$

Finalmente, conviene hacer una buena valoración y control de complicaciones metabólicas asociadas (hiperglucemia, dislipemia, esteatosis hepática). Para la valoración de la lipotoxicidad (acumulación de grasa en otros órganos diferentes al tejido adiposo, como el hígado o el músculo) deberemos recurrir a estudios por la imagen.

CONSEJO DIETÉTICO EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

El aumento de la esperanza de vida de las personas que viven con VIH ha supuesto que, en fases asintomáticas y en ausencia de comorbilidades, sus necesidades nutricionales se aproximen a las de la población sana.

La intervención nutricional debe ser individualizada, iniciarse de forma precoz y ser reevaluada periódicamente para valorar la efectividad de la misma, ya sea para asegurar una alimentación equilibrada en pacientes asintomáticos, como una intervención más enérgica en pacientes con desnutrición, infecciones oportunistas y/o posibles comorbilidades como el sobrepeso, insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular, entre otras.

El manejo dietético-nutricional debe contemplar aspectos relacionados con la ingesta dietética actual, el ritmo y patrones alimentarios, aspectos psico-bio-sociales y comportamentales. Además, hay que valorar la toma de TARGA y otros fármacos concomitantes, así como el uso de suplementos nutricionales por cuenta propia. Con la información conseguida, es necesario adaptar las recomendaciones nutricionales y dietoterapéuticas concretas de forma personalizada, priorizando, consensuando con el paciente y monitorizando la evolución, siempre acompañándolas de educación nutricional.

La intervención dietético-nutricional consiste en asegurar el aporte suficiente de energía y nutrientes por medio de una dieta equilibrada según el cálculo de las necesidades individuales. Se aconsejará al paciente sobre los nutrientes y sus fuentes alimentarias para asegurar una ingesta alimentaria de una forma práctica y de fácil aplicabilidad en el día a día, teniendo en cuenta la situación socioeconómica, la autonomía en las tareas relacionadas con la alimentación como realizar la compra o cocinar, los hábitos alimentarios, la dieta actual, el uso de suplementos de macro y/o micronutrientes y la tolerancia. Conocer los volúmenes y gramajes de cada ración, haciendo una conversión aproximada a medidas caseras facilitará mucho esta labor.

En la tabla 22-1 se resumen los grupos de alimentos, la frecuencia de consumo recomenda-

da, peso de cada ración y su equivalencia en medidas caseras:

Una herramienta que facilita la comprensión de una alimentación equilibrada es el Plato Saludable de Harvard (https://www.alicia.cat/uploads/document/Diabetis_Recetario%20a%20base%20de%20platos%20visuales.pdf). Permite entender de una forma visual cómo debería

Tabla 22-1. Grupos de alimentos, frecuencia de consumo y peso de cada ración

Grupo de alimentos	Frecuencia de consumo recomendada	Peso de cada ración (crudo y neto)	Medida casera
Farináceos: Patatas, arroz, pan, pan integral y pasta	4-6 raciones al día ↑ formas integrales	60-80 g de pasta, arroz 40-60 g de pan 150-200 g de patatas	1 plato normal 3-4 rebanadas o un panecillo, 1 patata grande o 2 pequeñas
Vegetales: Verduras y hortalizas	≥ 2 raciones al día	150-200 g	1 plato de ensalada variada, 1 plato de verdura cocida, 1 tomate grande, 2 zanahorias
Frutas	≥ 3 raciones al día	120-200 g	1 pieza mediana, 1 taza de cerezas, fresas, 2 rodajas de melón
Aceite de oliva	3-6 raciones al día	10 ml	1 cucharada sopera
Lácteos: Leche y derivados	2-4 raciones al día	200-250 ml de leche 200-250 g de yogur 40-60 g de queso curado 80-125 g de queso fresco	1 taza de leche 2 unidades de yogur 2-3 lonchas de queso 1 porción individual
Pescados	3-4 raciones a la sem.	125-150 g	1 filete individual
Carnes magras, aves y huevos	3-4 raciones de cada a la semana. Alternar su consumo	100-125 g	1 filete pequeño, 1 cuarto de pollo o conejo, 1-2 huevos
Legumbres	2-4 raciones a la semana	60-80 g	1 plato individual
Frutos secos	3-7 raciones a la semana	20-30 g	1 puñado o ración individual
Embutido, carne grasa	Ocasional y moderado		
Dulces, snacks, refrescos	Ocasional y moderado		
Mantequilla, margarina y bollería	Ocasional y moderado		
Agua de bebida	4-8 raciones al día	200 mL aprox	1 vaso

Notas: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guía alimentaria saludable [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. 2004. Disponible en: <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia-documento/19>

confeccionarse un menú saludable en base al volumen o cantidad que debe ocupar cada grupo de alimentos en un plato.

Como en cualquier otra patología, es fundamental tener presentes los aspectos relacionados con la seguridad alimentaria (situación social, acceso a alimentación, posibilidad de almacenaje y preparación de alimentos, así como las medidas para reducir el riesgo de infecciones alimentarias que contemplan la compra, conservación, almacenaje y preparación de los alimentos de forma adecuada, respeto a las fechas de caducidad de los productos envasados, consumo de alimentos crudos bien limpios o con tratamiento adecuado, consumo de alimentos de origen animal bien cocidos, evitar la contaminación cruzada y adecuadas medidas de higiene de manos antes de la manipulación de alimentos) y la alfabetización nutricional (conocimientos previos y habilidades) de las personas con infección por VIH

Trastornos metabólicos

La aparición de alteraciones metabólicas como la dislipemia o la hiperglucemia se presentan frecuentemente y requieren de un consejo dietético individualizado, asociado a cambios en el estilo de vida y, eventualmente, tratamiento farmacológico si no se consiguen los objetivos terapéuticos.

Las grasas saturadas y las parcialmente hidrogenadas están estrechamente relacionadas con niveles elevados de colesterol, definiendo el objetivo dietético en un aporte del 30-35% de las calorías proveniente de las grasas, aportando < 9% de grasa saturada, de 15-20% de grasa monoinsaturada y un 7% de grasa poliinsaturada. Así, la importancia reside en la calidad de la grasa, promoviendo el consumo de grasas cardiosaludables.

En el caso de hipercolesterolemia, se aconseja además, un aumento del aporte de fibra soluble y una restricción de la ingesta de colesterol a unos 300 mg/día.

En caso de hipertrigliceridemia, se recomienda una reducción en el aporte de hidratos de carbono simples, aumento del consumo de ácidos grasos omega 3 y restricción del alcohol.

A continuación, se indican algunos consejos generales para las dislipemias (Tabla 22-2), teniendo en cuenta que en ambos casos es necesario regular la ingesta de energía para mantener un peso corporal óptimo.

Hígado graso no alcohólico

El hígado graso no alcohólico es una alteración metabólica observada con mayor incidencia y prevalencia en la población infectada por el VIH. Los factores de riesgo clásicos tienen un papel importante en el desarrollo de esta alteración, a los que se debe añadir factores relacionados con la propia infección y algunos tratamientos. Esta alteración aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, siendo la principal causa de muerte relacionada con la misma, también la aparición fibrosis y cirrosis hepática; esto genera la necesidad de realizar una intervención orientada a la disminución de peso corporal, mejorar el control de la glucemia y

Tabla 22-2. Consejos dietéticos para dislipemia y la hiperglucemia

Dislipemia:

- ☐ Moderar las fuentes de grasa en la dieta tanto de origen animal como vegetal.
- ☐ Consumir productos lácteos desnatados o con valores inferiores al 20% de materia grasa.
- ☐ Reducir el consumo de carnes grasas.
- ☐ Consumir 2-3 raciones semanales de pescado azul.
- ☐ Limitar el consumo de mariscos y crustáceos.
- ☐ Limitar el consumo de huevos, 3-4 a la semana.
- ☐ Evitar el consumo de alimentos precocinados, bollería y pastelería.
- ☐ Evitar el consumo de alcohol o reducirlo a una cantidad no superior a una Unidad de Bebida Estándar (UBE) por día en mujeres y dos en hombres.
- ☐ Evitar cociones muy grasas. Utilizar para el cocinado aceite de oliva de forma moderada. En crudo, se aconseja aceite MCT si existen cifras muy importantes de triglicéridos.
- ☐ Consumir una ración de frutos secos diaria (6 ó 7 unidades) en crudos: nueces, almendras o avellanas.
- ☐ Reducir o eliminar el consumo con azúcar sencillos: caramelos, frutas en almíbar, mermeladas, chocolate, refrescos con azúcar, productos de pastelería y repostería, etc.
- ☐ Limite la fruta a 2 ó 3 piezas al día.
- ☐ Consumir productos ricos en fibra. Se recomienda el consumo de Plantago Ovata: de 10 a 20 gr al día, cuando los triglicéridos sean superiores a 500 mg/ dl
- ☐ Evitar las fuentes de cafeína: café y té. Puede tomar café descafeinado y té sin teína.
- ☐ Aumentar el consumo de vegetales y frutas y reducir el consumo de sal.
- ☐ Practicar ejercicio físico regular

Hiperglucemia:

- ☐ Reducir el consumo de azúcar y productos que lo contengan (mermeladas, zumos, dulces, productos de pastelería, bebidas refrescantes).
- ☐ Distribuir los alimentos que contengan hidratos de carbono (pan, cereales, pasta italiana, patata, arroz, legumbres, leche, yogures y frutas) en varias tomas durante el día para mantener un nivel de glucemia estable en sangre.
- ☐ Consumir preferentemente productos integrales (pan, pasta, cereales).
- ☐ Utilizar edulcorantes artificiales (sacarina, aspartame, ciclamato) para endulzar bebidas, postres, etc.

del perfil lipídico y reducir el RCV.

Los cambios en el estilo de vida son el factor con mayor impacto en esta alteración, lo que hace de la intervención dietética sea una herramienta importante para su manejo. Los objetivos de esta intervención deben ir orientados a la reducción del consumo azúcares sencillos y la reducción de grasas, además de la práctica regular de ejercicio físico (Tabla 22-3).

Tabla 22-3. Consejos dietéticos para el hígado graso no alcohólico

-
- ☐ Consumir productos lácteos desnatados o con valores inferiores al 20% de materia grasa.
 - ☐ Moderar las fuentes de grasa en la dieta tanto de origen animal como vegetal.
 - ☐ Evitar el consumo de alimentos precocinados, bollería y pastelería.
 - ☐ Evitar el consumo de alcohol o reducirlo a una cantidad no superior a una UBE por día en mujeres y dos en hombres.
 - ☐ Evitar cociones muy grasas. Utilizar para el cocinado aceite de oliva de forma moderada
 - ☐ Reducir el consumo de azúcar y productos que lo contengan (mermeladas, zumos, dulces, productos de pastelería, bebidas refrescantes).
 - ☐ Distribuir los alimentos que contengan hidratos de carbono (pan, cereales, pasta italiana, patata, arroz, legumbres, leche, yogures y frutas) en varias tomas durante el día para mantener un nivel de glucemia estable en sangre.
 - ☐ Consumir preferentemente productos integrales (pan, pasta, cereales).
 - ☐ Utilizar edulcorantes artificiales (sacarina, aspartame, ciclamato) para endulzar bebidas, postres, etc.
 - ☐ Realizar actividad física adaptada a las capacidades de cada paciente alternando trabajo de fuerza y trabajo aeróbico o cardiovascular
-

Osteopenia/osteoporosis

Se ha descrito una alta incidencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes infectados por VIH. Su etiología es multifactorial y en ella intervienen factores dependientes del huésped, del virus y del tratamiento antirretroviral. Entre ellos se incluye historia de pérdida de peso, bajo IMC, la inactividad física, la ingesta deficiente de calcio y vitamina D, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, entre otros. En algunos trabajos, se afirma que la composición corporal podría jugar un efecto paradójico en la afectación de la densidad mineral ósea.

A nivel nutricional se recomienda una ingesta de más de 800 mg/día de calcio y 400-1000 UI/día de vitamina D para asegurar una densidad ósea óptima. Es recomendable además, evitar cantidades excesivas de proteínas, cafeína, alcohol, oxalatos, xantinas, fósforo y sodio para evitar un aumento de pérdidas de calcio. Las medidas higiénico-dietéticas son consideradas como primer escalón para el tratamiento o la prevención.

Los alimentos ricos en calcio son principalmente la leche y los derivados, como los yogures, quesos y otros productos preparados a base de leche, como los postres lácteos. Otras fuentes son los frutos secos, los pescados de los cuales se comen las espinas (anchoas, boquerones, etc.) y las legumbres (Tabla 22-4). Estos alimentos también aportan una cantidad óptima de vitamina D.

Desnutrición, anorexia, pérdida de peso

En primer lugar, es importante identificar las causas de la pérdida de peso o desnutrición: por el propio VIH, por enfermedades oportunistas o concomitantes, por efectos secundarios del TAR

o medicaciones concomitantes, por enfermedad orgánica que puede provocar problemas comportamentales o conductuales (por ejemplo, déficits neuro-cognitivos, demencia, etc.) o por consecuencias sociales y psicológicas de la infección. Otros aspectos importantes a valorar son el uso de sustancias tóxicas (alcohol, drogas). En ellas se puede producir: una disminución en la disponibilidad de nutrientes por disminución de la ingesta (falta de apetito, fatiga, dificultades de masticación, saciedad precoz, etc.) o por pérdida de nutrientes (por vómitos o malabsorción intestinal), alteraciones metabólicas o incremento de las necesidades nutricionales. En la tabla 22-5 se presentan algunas recomendaciones generales.

En los casos en los que el paciente presente pérdida de peso del 5-10% de su peso habitual en los 3-6 meses previos, ingesta alimentaria inferior a 1000 kcal y 30 g/día de proteínas, franca desnutrición, imposibilidad en la ingesta por disfagia o malabsorción, , será necesario asociar suplementos nutricionales completos (con fórmulas poliméricas u oligoméricas) o módulos de nutrientes o fórmulas específicas para patologías (para enfermedad renal, para patología malabsorbtiva, para diabetes, etc.)

Cuando la vía entérica es posible, se recomienda implementar la intervención nutricional de forma secuencial, aunque puede ser requerido en algunos casos la combinación de varios: consejo nutricional (counseling), suplementación nutricional oral, nutrición enteral/gastrostomía. En los casos en los que la vía enteral no es viable, se recomienda instaurar nutrición parenteral.

Alteraciones digestivas

En el caso de alteración del ritmo deposicional que cursa con diarreas, será necesario valorar la etiología (malabsorción, cirugía de estómago o resecciones intestinales, infección, inflamación, fármacos, etc.) ya que puede indicar alteración de una o varias funciones: la digestión,

Tabla 22-4. Equivalencias de calcio entre diferentes alimentos

250 mg de calcio se encuentran en:

- ☐ 1 vaso de leche entera/semidesnatada/desnatada
- ☐ 2 cucharadas soperas de leche en polvo entera/desnatada
- ☐ 2 yogures ó 2 cuajadas
- ☐ 1 vaso de leche de soja enriquecida en calcio
- ☐ 2 Actimel®
- ☐ 1 yogurt líquido de 200 mL
- ☐ 1 tarrina de arroz con leche + un puñado de almendras
- ☐ 1 ración individual de queso de Burgos + un puñado de almendras
- ☐ 2 lonchas finas de queso semicurado
- ☐ 1 loncha de queso curado o graso
- ☐ 1 ración de queso rallado (2 cucharadas soperas)
- ☐ 2 porciones de queso (quesitos)

absorción, motilidad o secreción. El establecimiento de las recomendaciones dietéticas será de acuerdo a ellas ya que tienen especificaciones concretas según la causa.

Envejecimiento y fragilidad

El incremento de la esperanza de vida y por tanto, el aumento de proporción de personas mayores muestra que las comorbilidades no definitorias de sida han ganado importancia como causas de morbi-mortalidad, enfermedades propias del envejecimiento (incluyendo la enfermedad cardiovascular, diabetes, osteoporosis, enfermedad renal, deterioro cognitivo y cáncer), síndromes geriátricos, sarcopenia y fragilidad. Se han descrito diferencias en comorbilidad, aspectos virológicos e inmunológicos, composición corporal, función física, actividad física y calidad de vida de las mujeres respecto a los hombres con infección por VIH, sobretodo en edades más tempranas que en las esperadas en población general, por lo que puede ser interesante hacer hincapié en los aspectos relevantes que afectan específicamente a las mujeres.

Las intervenciones de promoción de ejercicio físico y de nutrición pueden mejorar desnutrición u obesidad, sarcopenia, las consecuencias metabólicas, cardiovasculares, digestivas y psicológicas de la infección por VIH y sus tratamientos, complementando las intervenciones médicas y farmacológicas, de forma que el enfoque debe ser multidisciplinar. Varios artículos confirman la importancia de los factores nutricionales tanto cuantitativos (ingesta energética) como cualitativos (calidad de los nutrientes) en el desarrollo del síndrome de fragilidad en adultos mayores no VIH, así como los patrones alimentarios, distribución de los nutrientes a lo largo del día y capacidad antiinflamatoria y antioxidante de la dieta. En particular, parece que el patrón de dieta mediterránea está asociado a una menor incidencia de enfermedades crónicas y menor discapacidad física en gente mayor, cosa que puede tener relevancia también en el envejecimiento en personas con infección por VIH.

Tabla 22-5. Consejos generales en anorexia, pérdida de peso y desnutrición

-
- ☐ Fraccionar la alimentación en 5-6 comidas diarias, 3 principales (desayuno, comida y cena) y 2-3 entre horas, cada una de poco volumen o cantidad.
 - ☐ Realizar preparaciones de alta densidad energética y nutricional. A menudo es útil realizar platos únicos completos que garantizan los alimentos farináceos, proteicos y vegetales.
 - ☐ Evitar alimentos o platos voluminosos y con poco aporte energético y nutricional (p. ej., caldos, ensaladas, alimentos *light* o bajos en calorías) o los muy grasos ya que aumentan la sensación de saciedad.
 - ☐ Usar técnicas de enriquecimiento nutricional: añadir pequeñas cantidades de alimentos para aumentar el valor calórico y/o proteico de los platos, de forma que no se aumenta el volumen total de la dieta, facilitando así la ingesta alimentaria (tabla 22-6).
 - ☐ Se pueden preparar batidos hipercalóricos e hiperproteicos caseros con ingredientes naturales (Tabla 22-7).
 - ☐ Usar preparaciones culinarias ligeras y fáciles de digerir y evitar aromas intensos, que pueden resultar desagradables
-

Tabla 22-6. Consejos para aumentar el aporte calórico y proteico de la dieta

Leche, yogur, queso fresco batido	☐ Enriquecer la leche, yogur o queso fresco batido con leche en polvo desnatada o entera (10 cucharadas de leche en polvo por litro de leche). Utilizar esta mezcla para preparar batidos, postres, sopas y purés. ☐ Puede incorporar fruta fresca o en almibar o fruta desecada, o frutos secos molidos o picados, germen de trigo, semillas, galletas, cacao. ☐ Utilizar la mezcla para preparar batidos, postres, sopas y purés o tomarlo como bebida en desayunos, meriendas, etc.
Quesos o quesitos	☐ Fundido en tortillas, bocadillos, purés, carnes, pasta, etc. ☐ Rallado en sopas, cremas, purés, pasta, tortillas, suflés, crepes, verduras, etc. ☐ Troceado en ensaladas de todo tipo: en ensalada verde, de arroz, de pasta, de patata, de legumbres... ☐ Incorporarlo a caldos, sopas, cremas, consomés, purés, salsas, ensaladas, pasteles salados (carne, pescado, verduras).
Huevos	☐ Las claras puede consumirlas hervidas y picadas en sopas, caldos o cremas; también puede elaborar tortillas o merengues. ☐ Añadir más claras a postres como flan o natillas. ☐ Trocear o filetear y añadirlos a platos de verdura, ensalada, guisos, purés, sopas, legumbres (potajes, cocidos), etc..
Carnes y pescados	☐ Rellenar tortillas, patatas al horno, berenjenas, calabacines, quiches, pizza, bocadillos, pimientos... ☐ Embutidos (jamón, pavo): trocearlos e incorporarlos a cremas, salsas, sopas, purés o en tortillas, etc. ☐ Trocear gambas o langostinos y añadir a sopas, cremas, ensaladas, verduras, arroces, pasta.
Cereales y semillas	☐ Germen de trigo, cereales de desayuno, quínoa, sémolas (de trigo o arroz) o tapioca ☐ Agregar semillas y quínoa a caldos, sopas, cremas, consomés, purés y salsas, y los cereales y germen de trigo a batidos, papillas y yogures.
Legumbres	☐ Lentejas, garbanzos, judías blancas, guisantes, soja etc... Incorporarlas a sopas, purés, guisos, ensaladas, verduras, etc.
Pan	☐ Añadirlo tostado (picatostes) a sopas, purés o cremas, ensaladas, verduras, pastas o arroces, o rallado en purés, salsas
Aceite de oliva y otras grasas	☐ Incorporar (preferentemente aceite de oliva) a salsas, postres, caldos, sopas, purés de todo tipo, cremas, arroz y otros platos (pasteles salados de carne, pescado o verduras). ☐ Utilizar nata, crema de leche, mantequilla, mayonesa y otras salsas.
Frutos secos y frutas secas, semillas y germen de trigo	☐ Trocearlos o molidos pueden incorporarse a cremas saladas, purés, consomés, batidos, papillas, salsas, guisos, estofados, picadas para carne y pescados, yogures, etc.

Tabla 22-7. Preparación de batidos hipercalóricos e hiperproteicos caseros

El modo de preparación consiste en mezclar: 1 lácteo (leche o yogur o queso fresco) o bebida de soja enriquecida en calcio y vitaminas + 1 fruta (combinando fruta de pulpa para dar cuerpo y fruta de zumo) + 1 alimento farináceo (galletas sencillas tipo María, bizcocho, madalenas, pan, cereales de desayuno, copos de avena, etc.)

Se puede agregar a la mezcla base y triturar conjuntamente: azúcar o miel, cacao en polvo, frutos secos oleaginosos, semillas, mantequilla de cacahuete o de frutos secos, leche en polvo desnatada, helado cremoso, etc.

El volumen final a conseguir será de aproximadamente 225-250mL (1 vaso).

Ejemplos:

Leche + 1 cucharada de helado de chocolate o crema de cacao + 1-2 madalenas.

Yogur natural + 1 rodaja de melocotón en almíbar o 1/2 plátano maduro + puñado de copos finos de avena + miel o azúcar.

Yogur o queso fresco + plátano + fresas + 3-4 galletas María + miel o azúcar. Se puede agregar vainilla o canela.

Leche + zumo de piña + 1/2 plátano maduro + puñado de copos de trigo. Batir todo junto.

Leche + 2 cuch. sopera leche en polvo desnatada + 1/2 plátano + 1/2 pera + 3-4 galletas tipo María + azúcar o miel

Se ha demostrado que la realización de ejercicio de resistencia o una combinación de resistencia y aeróbico por lo menos 3 veces por semana, durante al menos 6 semanas, mejora parámetros de fitness cardiorespiratorio, fuerza, peso y composición corporal en adultos con VIH

Suplementos nutricionales, ayudas ergogénicas y otros complementos (remedios herbales). Interacciones alimentos o complementos y medicamentos

El incremento de la esperanza de vida y el aumento del número de personas de edad más mayor conlleva mayor morbilidad y por tanto, mayor uso de medicación concomitante.

Actualmente la mayoría de TAR no requieren medidas especiales para su toma y pueden tomarse con o sin comida, pero el manejo de la polifarmacia en el paciente pluripatológico o mayor es complejo e importante. Es necesario un registro de las medicaciones concomitantes, ya que la toma de múltiples medicaciones puede conllevar dificultades de coordinación de la toma de éstas con el horario de las ingestas o puede conllevar efectos adversos de las medicaciones que interfieran en la ingesta alimentaria.

Es importante, además, revalorar con frecuencia la posible ingesta de suplementos nutricionales o complementos y remedios herbales (medicina alternativa) que pueden tomarse para el tratamiento de comorbilidades o para aumentar el valor nutricional de la dieta, para evitar posibles interacciones o toxicidades alimento/medicamento o suplemento/remedio herbal/medicamento. Algunos ejemplos son: la ingesta de hipérico junto con dolutegravir o bictegravir, algunos suplementos de cationes (calcio, hierro, etc.) o vitaminas junto con raltegravir, dolutegravir o bictegravir, o de levadura de arroz rojo para el tratamiento de la hipercolesterolemia junto con

darunavir/cobicistat. Existen recursos *on-line* (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker> <http://www.clinicalcasesddis.com> o <http://www.interaccionesvih.com/>) para consultar posibles interacciones entre fármacos para el VIH y co-medicaciones, suplementos nutricionales o remedios herbales.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Capurso C, Bellanti F, Lo Buglio A, Vendemiale G. The mediterranean diet slows down the progression of aging and helps to prevent the onset of frailty: a narrative review. *Nutrients*. 2020;12(1):35.
2. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614-622.
3. Negredo E, Back D, Blanco JR, Blanco J, et al. Aging in HIV-Infected subjects: a new scenario and a new view. *BioMed Res Inter*. 2017;2017:5897298.
4. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1379-1389.
5. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *WJG* 2014;28(28): 9338-9344
6. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guía alimentaria saludable [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. 2004. Disponible en: <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia-documento/1>

Capítulo 23

Tratamiento antirretroviral para adultos y adolescentes: año 2023

Daniel Podzamczar, José M.^a Miró, Esteban Martínez
Josep Mallolas, Bonaventura Clotet

Introducción
Cuándo empezar
Con qué empezar
Consideraciones especiales

Cuándo y cómo cambiar
Monitorización
Adherencia al tratamiento
Prevención
Conclusiones

INTRODUCCIÓN

Con alguna rara excepción, todas las personas con VIH con viremia detectable, independientemente del recuento de CD4, deberían iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) cuanto antes, tras el diagnóstico para prevenir la progresión de la enfermedad, mejorar la evolución clínica y limitar la transmisión. Esta recomendación se basa en grandes ensayos clínicos aleatorizados. Los nuevos fármacos que combinan una excelente potencia, mayor comodidad, seguridad y tolerancia hacen que la supresión viral sea duradera y reduce el riesgo de aparición de resistencias a los antivirales. El TAR es efectivo en la prevención de la transmisión de la infección y proporciona beneficios individuales y colectivos. El TAR en personas con riesgo de adquirir la infección por VIH, en forma de profilaxis pre-exposición (PrEP) o profilaxis post-exposición (PEP) o previene la transmisión de la infección.

CUÁNDO EMPEZAR

Las recomendaciones para el inicio del TAR se resumen en la tabla 23-1. Se recomienda el TAR en todas las personas con VIH con carga viral detectable. Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados han confirmado el beneficio clínico del inicio precoz del TAR en adultos (reducción de los eventos sida y no-sida y de la mortalidad) (Tabla 23-2) y la disminución del riesgo de transmisión del VIH.

Los pacientes deben entender el objetivo del tratamiento y deben aceptar iniciarlo. Es recomendable un *test* de resistencias basal en todos los pacientes pero se podría iniciar el TAR antes de tener el resultado, excepto en caso de inicio con una pauta con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITINN). En la actualidad, la transmisión de resistencia a los inhibidores de la integrasa (INI) y de la proteasa (IP) es rara, pero no así a los ITINN. En estudios de resistencia realizados en España en 2018- 2020, la prevalencia de resistencia a 3TC (mutación 184 V/I) es baja (1%).

En el marco de la infección aguda, se recomienda iniciar el TAR tan pronto como sea posible. El inicio del tratamiento antes del desarrollo de anticuerpos frente al VIH (positividad) reduce el tamaño del reservorio, reduce la activación inmune y puede proteger frente a la infección de las células T centrales de la memoria. Los beneficios son máximos en las primeras semanas de la infección pero no serán evidentes hasta después de 6 meses. Sin embargo, el tratamiento precoz no impide la formación del reservorio de VIH latente. No se recomienda interrumpir el tratamiento precoz fuera del marco de la investigación; los beneficios se pierden y el consiguiente rebote de la carga viral se asocia a un aumento de los eventos clínicos y del potencial de transmisión.

El inicio del TAR en pacientes controladores de élite (pacientes con infección por VIH confirmada y ARN del VIH persistentemente indetectable en ausencia de tratamiento) es controvertido. Los controladores de élite se podrían beneficiar del TAR ya que presentan mayores niveles de activación inmune y un mayor riesgo de eventos no sida y de hospitalización en comparación con los pacientes que consiguen la supresión virológica gracias al TAR. Se recomienda iniciar el TAR en controladores de élite pero que presentan una disminución de la cifra de CD4.

En los últimos años, diversos ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado los beneficios del inicio inmediato o precoz (< 7 días) desde la visita inicial con diferentes pautas, incluso antes de tener resultados analíticos. Esto no es posible con abacavir porque es preciso conocer el HLA-B5701.

Tabla 23-1. Recomendaciones de inicio del tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH-1 establecida

En todo paciente virémico con infección por VIH establecida, independientemente de los CD4
En la infección aguda, de forma inmediata en cuanto sea posible
En pacientes con carga viral indetectable de forma persistente sin tratamiento, pero que presentan una disminución de los CD4
Inicio inmediato o precoz (< 7 días) a partir de la primera visita, siempre que sea posible

Tabla 23-2. Ensayos clínicos aleatorizados de inicio del TAR inmediato frente a retrasado en pacientes naïves

<i>Fuente</i>	<i>N° Pacientes (CD4)</i>	<i>Duración (meses)</i>	<i>Objetivo del estudio (principal/secundario)</i>	<i>N° (%) con evento Grupo precoz</i>	<i>N° (%) con evento Grupo diferido</i>	<i>Hazard ratio (IC 95%) precoz vs diferido</i>
Lundgren et al 2015	4685 (> 500/ml)	36	Sida, eventos no sida, graves, muerte	42 (1,8) [0,6/100 pac-año de observación]	96 (4,1) [1,38/100 pac-año de observación]	0,43 (0,3- 0,62)
			Eventos sida	14 (0,6)	50 (2,1)	0,28 (0,15-0,50)
			Eventos no sida graves	29 (1,3)	47 (2,0)	0,61 (0,38-0,97)
			Mortalidad	12 (0,5)	21 (0,9)	0,58 (0,28-1,17)
Danel et al 2015	2056	30	Sida, cancer no sida, infección bacteriana, muerte	64 (6,2) [2,8/100 pac-año de observación]	111 (10,9) [4,9/100 pac-año de observación]	0,56 (0,41-0,76)
			Eventos sida	33 (3,2)	65 (6,4)	
			Mortalidad	21 (2,0)	26 (2,5)	
	843 (basal > 500/ml)	30	Objetivo principal en subgrupo > 500 CD4	23 (2,2) [2,4/100 pac-año de observación]	38 (3,7) [4,1/100 pac-año de observación]	0,56 (0,33-0,94)
Grinsztejn et al 2014	1763 (350- 550/ml)	24	Sida, eventos no sida graves, infección bacteriana, muerte	57 (6,4)	77 (8,8)	0,73 (0,52-1,03)
			Sida	40 (4,5)	71 (7,0)	0,64 (0,43-0,96)
			Eventos no sida	12 (1,4)	9 (1,0)	1,35 (0,57-3,19)
			Muerte	11 (1,2)	15 (1,7)	0,73 (0,34-1,59)

CON QUÉ EMPEZAR

En la Tabla 23-3 se resumen las pautas de inicio de tratamiento antirretroviral. Las pautas clásicas contienen 2 análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITANI) asociado a un tercer fármaco activo de otra familia aunque hoy en día existen pautas dobles igualmente eficaces. Las opciones son varias y se puede seleccionar la pauta en base a consideraciones distintas a la potencia antiviral, con preferencia para las pautas basadas en inhibidores de la integrasa. Dichas consideraciones incluyen los efectos adversos a corto y largo plazo, la facilidad de administración, las interacciones farmacológicas, el riesgo de aparición de resistencias si se produce fracaso virológico y el precio. Los pacientes con carga viral > 100.000 copias/mL o CD4 < 200 céls/μL son un subgrupo en el que la potencia antiviral es particularmente importante, ya que ciertas pautas, en estas situaciones, tienen un perfil de supresión virológica subóptimo.

En las actuales guías española, europea y americana, también aparece una pauta doble (DTG + 3TC) como preferente o recomendada (aunque con limitaciones en pacientes con CD4 < 200

Tabla 23-3. Pautas antirretrovirales de inicio (por orden alfabético)

Pautas preferentes

- Bictegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina (BIC/TAF/FTC)
- Dolutegravir/abacavir¹/lamivudina (DTG/ABC/3TC)
- Dolutegravir (DTG) + TAF/FTC²
- Dolutegravir + lamivudina³ (DTG/3TC)

Pautas alternativas

INI: Raltegravir + tenofovir alafenamida/ emtricitabina RAL + TAF/FTC

Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamida/emtricitabina (EVG/Cobi/TAF/FTC)

IP: Darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamida/emtricitabina (DRV/cobi/TAF/FTC)

ITINN: Rilpivirina/tenofovir alafenamida/emtricitabina (RPV/TAF/FTC)

Doravirina+ tenofovir alafenamida/emtricitabina (DOR+TAF/FTC) o doravirina/tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina (DOR/TDF/3TC)

Notas: ¹Debe realizarse la prueba de HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir. No debe administrarse abacavir a los pacientes HLA-B*5701 positivo. Precaución en pacientes con elevado riesgo cardiovascular. ²En sitios donde no se puede utilizar TAF, TDF es una buena alternativa excepto en pacientes con riesgo de enfermedad renal (Cl creatinina < 30 mL/min) u ósea (osteopenia, osteoporosis). ³Según las diferentes guías se desaconseja su uso en pacientes con CD4 < 200 y/o CV > 500.000 cp/ml, y tal como coinciden todas en pacientes con VHB activa.

céls/μL y/o carga viral > 500.000 copias/mL, con diferencias entre las guías). Dicha recomendación se basa fundamentalmente en un amplio ensayo clínico internacional (GEMINI) con seguimiento ya a 144 semanas.

Pautas iniciales óptimas

Las pautas basadas en inhibidores de la integrasa son el tratamiento inicial óptimo. Las pautas iniciales recomendadas en la mayoría de los pacientes (Tabla 23-3) son bictegavir/TAF/emtricitabina, dolutegavir/abacavir/lamivudina, dolutegavir más TAF/emtricitabina. También se recomienda la pauta con dolutegavir + lamivudina, aunque con algunas limitaciones (Tabla 23-3).

Si no se dispone de TAF, TDF es una buena alternativa pero con cierta toxicidad renal y ósea y requiere controles periódicos de la función renal.

Inhibidores de la integrasa como componentes de la pauta inicial

En el estudio SINGLE, dolutegavir más abacavir/lamivudina fue superior a efavirenz/TDF/emtricitabina. Se obtuvo resultados similares en el estudio FLAMINGO (comparando darunavir potenciado con ritonavir frente a dolutegavir), en el estudio WAVES (comparando elvitegravir potenciado con cobicistat con atazanavir/r en mujeres infectadas por el VIH) y en el estudio *AIDS Clinical Trials Group 5257* (comparando raltegravir con atazanavir/r o darunavir/r). En pacientes *naïves*, dolutegavir fue no inferior a raltegravir y no se observó la aparición de resistencias a dolutegavir en este grupo de tratamiento. En pacientes pretratados, dolutegavir fue superior a raltegravir y elvitegravir fue no inferior a raltegravir. Bictegavir demostró la no inferioridad frente a dolutegavir. El estudio multicéntrico español SYMTRI, comparó por primera vez de forma directa DTG/ABC/3TC frente a DRV/cobi/TAF/FTC y no demostró la no inferioridad de la pauta de IP vs DTG. En algunas guías internacionales, DTG/ABC/3TC ya no se considera preferente, por las limitaciones de ABC. En la Tabla 23-4 se resumen las características de los inhibidores de la integrasa.

Abacavir como componente de la pauta inicial

Abacavir forma parte de la pauta recomendada dolutegavir/abacavir/lamivudina. Aproximadamente la mitad de los individuos positivos al alelo HLA-B*5701 presentan una reacción de hipersensibilidad a abacavir que puede ser mortal. El test HLA-B*5701 debe realizarse antes de iniciar abacavir; los pacientes positivos no deben tratarse con abacavir. El riesgo de hipersensibilidad al abacavir debe anotarse en la historia clínica del paciente.

A pesar de que la comparación de abacavir/lamivudina y TDF/emtricitabina demostró una mayor eficacia de TDF/emtricitabina, esto no se ha observado en los estudios que utilizan dolutegavir. En el estudio SINGLE, en pacientes con más de 100.000 copias/ml de carga viral, todos

Tabla 23-4. Ventajas y desventajas de los inhibidores de la integrasa disponibles actualmente

	<i>Dolutegravir</i>	<i>Elvitegravir</i>	<i>Raltegravir</i>	<i>Bictegravir</i> ¹
Ventajas	Superior a EFV y DVR/r Dosis una vez al día Coformulado con ABC/3TC y con 3TC Muy bajo riesgo de resistencia en caso de fracaso virológico Pocas interacciones Con o sin comida Superior a RAL en pretratados Asociado a 3TC (única pauta doble recomendada en tto inicial)	Superior a ATV/r en mujeres Dosis una vez al día Coformulado con TDF/FTC y con TAF/FTC	Superior a ATV/r y DRV/r Mejor perfil de seguridad Muy pocas interacciones Con o sin comida	Eficacia similar a DTG Coformulado con TAF/FTC Comprimidos más pequeños que otros INI Pocas interacciones Muy bajo riesgo de resistencia en caso de fracaso virológico Con y sin comida
Desventajas	Aumenta la creatinina e inhibe su secreción tubular Mayor tasa de insomnio y cefalea Coprimido de coformulación muy grande en el caso de DTG/ABC/3TC Aumento de peso (mayor en varones y sobre todo mujeres de raza negra)¹	Requiere potenciación con cobicistat o ritonavir para su administración una vez al día Muchas interacciones Cobicistat aumenta la creatinina e inhibe su secreción tubular Debe tomarse con comida Menor barrera genética que DTG y BIC	2 comp/24 h, sumado a los análogos, 3 comp/día No disponible coformulado Menor barrera genética que DTG y BIC	Solo coformulado Probablemente asociado a aumento de peso (menos datos que con DTG)

Notas: ¹Ensayos clínicos y estudios de cohortes

los pacientes del grupo de dolutegravir estaban en tratamiento con abacavir/lamivudina. En los estudios SPRING-2 y FLAMINGO, muy pocos pacientes tratados con dolutegravir utilizaron abacavir/lamivudina y no se observaron diferencias de eficacia en base a la elección de los ITIAN.

La asociación entre abacavir y un mayor riesgo de infarto de miocardio sigue siendo controvertida. Se han publicado diversos estudios que describen esta asociación pero los datos siguen sin ser concluyentes. Por ahora, abacavir debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular alto. Como se comentó más arriba, algunas guías internacionales han dejado de considerar DTG/ABC/3TC como pauta preferente, por las limitaciones de ABC mencionadas.

TAF como componente de la pauta inicial

En comparación con TDF, TAF proporciona niveles plasmáticos de tenofovir más bajos y mayores concentraciones intracelulares del componente activo antiviral tenofovir difosfato. Esto se asocia a menos efectos adversos del tenofovir, como toxicidad renal tubular proximal y reducción de la densidad mineral ósea. Se ha reportado la posibilidad de aumento de las enzimas hepáticas con el uso de TDF pero su significado clínico no está claro. TAF y TDF se han comparado en ensayos clínicos prospectivos como tratamiento de inicio y en estrategias de cambio del TDF en pacientes con supresión virológica y sin historia de fracaso virológico por resistencia. Las tasas de supresión virológica resistencia ante fracaso virológico y aumento de recuento de CD4 son similares.

En comparación con TDF, TAF tiene poco o ningún efecto sobre la densidad mineral ósea y sobre la función renal. Hasta ahora no se ha descrito tubulopatía proximal con TAF, con menos efecto sobre el túbulo renal, proteinuria y tasa de filtrado glomerular estimado (eGFR) que TDF. TAF está aprobado para pacientes con FG estimado ≥ 30 ml/min. TDF tiene un efecto reductor de los lípidos plasmáticos que TAF no tiene. A pesar de esta diferencia, el cociente colesterol total /HDL no difiere entre ambos.

Existen datos a partir de ensayos clínicos y estudios de cohortes y son motivo de debate, que sugieren que TAF podría asociarse a un aumento de peso, particularmente cuando se asocia a DTG o BIC.

Para el tratamiento del VIH, se dispone de TAF coformulado, junto con emtricitabina, con rilpivirina, con elvitegravir/cobicistat con DRV/cobi y con bictegravir.

Aunque un estudio en voluntarios sanos mostró niveles más altos de tenofovir DP intracelular con TAF vs TDF cuando se administraba concomitantemente rifampicina, sugiriendo que TAF se podría utilizar con rifampicina sin cambios de dosis, no hay evidencia clínica de la eficacia del TAR en esta situación, por lo que de momento su uso no está recomendado. Tampoco hay datos de TAF con rifabutina (ni TDF) ni con rifapentina.

TAF se considera un fármaco alternativo para uso en mujeres embarazadas.

Pauta doble dolutegravir más lamivudina

Los estudios GEMINI han demostrado la eficacia y seguridad de esta pauta doble en pacientes *naïves*. Los resultados robustos de estos ensayos clínicos han llevado a las guías a recomendar su uso. Dado que no se incluían pacientes con cargas virales > 500.000 copias/ml y que el número de pacientes con CD4 < 200 era muy bajo, no se aconseja su uso en estos casos (con algunas diferencias de criterio según las guías). En cambio, las agencias reguladoras (FDA, EMA) no ponen límites a esta indicación. Tampoco debe usarse en pacientes con infección activa por VHB.

Pautas iniciales sin inhibidores de la integrasa o sin análogos de nucleósidos

Diversas pautas sin inhibidores de la integrasa suprimen la carga viral en la mayoría de pacientes adherentes al tratamiento. Pueden ser pautas óptimas de forma individualizada en base a las características clínicas del paciente, a sus preferencias, o consideraciones económicas o cuando no se dispone de inhibidores de la integrasa. Estas pautas son opciones terapéuticas alternativas (Tabla 23-5).

En la Tabla 23-6 se detalla la lista de TAR en comprimido único disponibles en la actualidad.

CONSIDERACIONES ESPECIALES**Embarazo**

Las mujeres embarazadas infectadas por el VIH deben iniciar el tratamiento en base a su salud y para reducir la probabilidad de transmisión vertical del VIH a su hijo. Los análogos de nucleósidos opcionales son ABC/3TC (si el HLA-B*5701 es negativo), TDF/FTC, AZT/ 3TC y TAF/FTC como alternativa, asociada a cierto aumento de peso. AZT/3TC es la pauta con mayor experiencia clínica pero es la más tóxica. Las mujeres coinfectadas por el VHB deben iniciar una pauta que contenga tenofovir. Raltegravir es el inhibidor de la integrasa recomendado en el embarazo. Los IP potenciados recomendados incluyen ATV/r (una vez al día) o DRV/r (dos veces al día). El ITINN recomendado es efavirenz a partir de las 8 semanas de gestación. Si bien datos iniciales del estudio TSEPAMO sugerían que dolutegravir podía asociarse a daño del tubo neural en el feto, resultados recientes del mismo estudio, presentados en la 24th *International AIDS Conference* (AIDS 2022), niegan que haya diferencias en la incidencia de casos de daño del tubo neural en recién nacidos de madres que recibieron pautas con DTG vs otras pautas durante la concepción.

Un estudio randomizado demostró mejor eficacia con DTG que con EFV en mujeres embarazadas, y con buena tolerabilidad.

Tabla 23-5. Ventajas y desventajas de las pautas sin inhibidores de la integrasa

	<i>DRV potenciado + TAF/FTC, TDF/FTC</i>	<i>EFV/TDF/FTC</i>	<i>RPV/TAF (o TDF)/FTC</i>	<i>DOR+TAF o DOR/TDF/3TC¹</i>
Ventajas	Muy bajo riesgo de resistencia en fracaso virológico si adherencia intermitente Disponible en comprimido único como DRV/cobi/TAF/FTC	Alta eficacia en CV>100.000 Amplia experiencia en pacientes con tuberculosis concomitante Disponible mundialmente	Menor riesgo de <i>rash</i> en tratados con INNTI Bajo riesgo de efectos metabólicos Tableta única de tamaño pequeño	Activo en CV > 100.000 copias/ml Activo en pacientes con mutaciones de resistencia a otros INNTI En un solo comprimido con TDF/3TC Bajo riesgo de efectos metabólicos Sin requerimientos de comidas Se puede dar con inhibidores de la bomba de protones
Desventajas	Requiere potenciador farmacocinético: muchas interacciones Posibilidad de <i>rash</i> con DRV DRV/r inferior a RAL y DTG por separado DRVc/TAF/FTC no demostró no inferioridad vs DTG/ABC/3TC	<i>Rash</i> No se dispone de tableta única con TAF Efectos neuropsiquiátricos frecuentes, con mayor incidencia de ideas suicidas Evitar en pacientes con historia de depresión	No se recomienda en pacientes con CV>100.000 cp/ml o CD4 < 200/μl por mayor riesgo de fracaso virológico y resistencias Tomar con comida para mejorar absorción No administrar con inhibidores de la bomba de protones Separar tomas si se administra con bloqueantes H ₂	No coformulado con TAF/FTC

Notas: ¹Aún no comercializado en España el comprimido único DOR/TDF/3TC

Tabla 23-6. Pautas de tratamiento antirretroviral en comprimido único (nombres comerciales en Europa, por orden alfabético)

TDF/FTC/EFV (Atripla)
TAF/FTC/BIC (Biktarvy)
TDF/3TC/DOR (Delstrigo) ¹
DTG/3TC (Dovato) ²
TDF/FTC/RPV (Eviplera) ³
TAF/FTC/EVG/cobi (Genvoya)
DTG/RPV (Juluca)
TAF/FTC/RPV (Odefsey)
TDF/FTC/EVG/ cobi (Stribild)
TAF/FTC/DRV/cobi (Symtuza)
ABC/3TC/DTG (Triumeq)

Notas: ¹No comercializado en España en el momento de escribir este capítulo. ²Zevuvir L Pack. ³Complera en países de Sudamérica.

Coinfección por Virus de la Hepatitis B

Los pacientes coinfectados por el VHB deben iniciar un tratamiento que contenga TDF o TAF, lamivudina o emtricitabina, y un tercer fármaco. Lamivudina y FTC poseen actividad antiviral frente al VHB. Sin embargo, existe el riesgo de aparición de resistencias al VHB y de rebote viral si estos fármacos se usan sin TDF o TAF. Puede usarse entecavir en la infección por VHB si no se usa TDF o TAF. Si no se consigue la supresión del ARN del VIH, debe evitarse el entecavir ya que puede seleccionar resistencias a lamivudina y emtricitabina en el VIH.

Coinfección por Virus de la Hepatitis C

Los pacientes coinfectados por el VHC deben iniciar TAR con fármacos que no tengan interacciones farmacocinéticas con el tratamiento para el VHC. Las pautas antirretrovirales recomendadas con menos interacciones con los tratamientos del VHC son DTG/ABC/3TC y DTG, BIC o RAL más TAF/FTC. Deben consultarse las guías de tratamiento de la hepatitis C antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, particularmente si se incluyen ITINN, IP potenciados o EVG/c.

Enfermedad ósea

La infección por VIH aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas. Durante los primeros uno o dos años de iniciado el TAR, los pacientes pierden un 2% a 6% de su densidad mineral ósea en la cadera y columna. Los pacientes en tratamiento con pautas que contienen TDF tienen un

mayor riesgo de disminución de la densidad mineral ósea que los que toman pautas que contienen TAF o abacavir. Por ello, no se recomienda TDF en pacientes con osteopenia u osteoporosis.

Insuficiencia renal

Se recomienda monitorizar el desarrollo de insuficiencia renal mediante la determinación de eGFR, análisis de orina, comprobando la glucosuria, la albuminuria y la proteinuria, al iniciar el TAR, cada 6 meses y cuando se realiza un cambio, además de la determinación de la carga viral del VIH. En estudios de cohortes, TDF (especialmente con un IP potenciado) aumentó el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica. TDF no se recomienda en pacientes con eGFR < 60 mL/min. Las opciones son abacavir (que no requiere ajuste de dosis en esta situación) o TAF (si el aclaramiento de creatinina es > 30 mL/min).

Los datos a largo plazo de TAF en pacientes con insuficiencia renal previa son limitados. TDF o TAF deben interrumpirse si empeora la función renal, especialmente si existe evidencia de alteración del túbulo proximal (p.e. glucosuria con glicemia normal o fosfaturia). No se ha establecido la seguridad de TAF en pacientes con tubulopatía proximal por TDF. A ser posible, TAF debe iniciarse únicamente cuando se haya resuelto la tubulopatía, monitorizando la función renal por si recidivara. Recientemente se ha demostrado que el TAR con EVG/cobi/TAF/FTC en comprimido único puede administrarse hasta 2 años de forma segura sin precisar ajuste de dosis en pacientes infectados por el VIH, en diálisis. Los pacientes con infección por VIH e insuficiencia renal terminal son tributarios de trasplante renal dadas las altas tasas de supervivencia de los pacientes y de los trasplantes.

Consideraciones económicas

GeSida publica anualmente un estudio formal de coste-eficacia de las pautas que recomienda. Incluye una aplicación de *Excel* para adaptar los datos a los costes de cada región u hospital concreto.

Recomendaciones de TAR durante las infecciones oportunistas

Las recomendaciones de TAR en caso de infecciones oportunistas (IO) se resumen en la Tabla 23-7. En la mayoría de IOs, el TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible, pero en las primeras 2 semanas del diagnóstico de la IO, con las únicas excepciones de las meningitis criptocócica o tuberculosa. En un estudio aleatorizado de inicio de TAR en el marco de meningitis criptocócica, en situaciones de recursos reducidos, la mortalidad fue superior si se iniciaba el TAR en las primeras una o dos semanas del diagnóstico. La mortalidad se redujo si el tratamiento antirretroviral se retrasaba hasta 5 semanas tras el diagnóstico, por lo que se recomienda en general, diferir el inicio de TAR en estos pacientes a 4-6 semanas tras el inicio del tratamiento

Tabla 23-7. Recomendaciones de TAR en las infecciones oportunistas

-
- Debe iniciarse en las 2 primeras semanas tras el diagnóstico de la mayoría de las IOs, con la excepción de la meningitis criptocócica (4-6 semanas tras inicio de antifúngicos) y de la meningitis tuberculosa (2-8 semanas)
 - Debe iniciarse en las 2 primeras semanas de iniciado el tratamiento tuberculostático en pacientes con CD4 < 50/μl y en las 2 a 8 semanas en pacientes con CD4 > 50/μl
 - No se recomienda TAF, BIC, RPV ni EVG/cobicistat con rifamicinas. En estos casos debe usarse pauta con un IP potenciado únicamente si no es posible usar inhibidores de la integrasa o EFV. Rifabutina (150 mg/día) debe sustituir a rifampicina. RAL (400 u 800 mg/12 h) o DTG (50 mg/12 h) pueden usarse con rifampicina.
 - Si se inicia TAR inmediatamente y se consigue la supresión virológica, no se recomienda la profilaxis primaria del *Mycobacterium avium complex*
 - Se recomienda la profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis* y *Toxoplasma*, junto con el TAR, según criterios de CD4
-

antifúngico. Aunque en un ensayo aleatorizado no se observó beneficio clínico del inicio precoz del TAR en pacientes diagnosticados de tuberculosis y CD4 > 200/μL, no se observó tampoco un efecto negativo. La mejoría de la supervivencia observada en los estudios SAPIt, CAMELIA y STRIDE, especialmente en pacientes con CD4 bajos, apoya la recomendación de iniciar el TAR en las primeras 2 semanas de iniciado el tratamiento tuberculostático en pacientes con CD4 < 50/μL y entre las 2 y 8 semanas si los CD4 son > 50/μL. El inicio precoz del TAR en pacientes con tuberculosis, especialmente meningitis tuberculosa, puede asociarse a una mayor toxicidad o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune que puede complicar el manejo de los efectos adversos del tratamiento. Muchos expertos recomiendan iniciar el TAR en pacientes con meningitis tuberculosa a las 2-8 semanas después de iniciado el tratamiento antiTBC.

Las interacciones farmacológicas y la tolerancia son consideraciones importantes a la hora de elegir una pauta de tratamiento antirretroviral, en personas con infección oportunista aguda. Son de particular importancia los azoles, antifúngicos y las rifamicinas. Las posibilidades de TAR en el marco del tratamiento tuberculostático basado en rifamicinas se ha expandido. Es aceptable el tratamiento con efavirenz (600 mg diario), raltegravir (400-800 mg dos veces al día) o dolutegravir (50 mg dos veces al día), en combinación con 2 ITIAN, como pautas con inhibidores de la integrasa. No se recomienda TAF, elvitegravir/cobicistat, bictegravir ni rilpivirina con rifamicinas dado el potencial de interacciones farmacológicas. Solo se debe usar una pauta con IP potenciado si la pauta con inhibidores de la integrasa no es posible. En estos casos, rifabutina (150 mg/día), debe sustituir a rifampicina en la pauta tuberculostática. La pauta de 3 meses, una vez a la semana, de isoniazida y rifapentina para el tratamiento de la tuberculosis latente, es tan eficaz como la pauta de 9 meses de isoniazida sola en pacientes infectados por el VIH. Se puede administrar con seguridad una dosis alta diaria de rifapentina junto a efavirenz, lo que permite la pauta de 3 meses administrada con TAR basado en efavirenz. Aunque la exposición

a raltegravir aumenta cuando se administra una dosis semanal de rifapentina, la pauta se tolera bien. Datos recientes (Estudio A5372) sugieren que rifapentina y DTG se pueden administrar de forma concomitante, con DTG 50 mg/12 h, y pendiente de evaluar resultados con DTG 50 mg/día. Las recomendaciones de cuándo iniciar, si continuar o cuándo interrumpir la profilaxis de las IOs se basan en el recuento de CD4 antes y tras iniciar el TAR. La recomendación de inicio de tratamiento antirretroviral en todas las personas infectadas por el VIH, independientemente de sus CD4, ha reducido la incidencia de IOs y de la mortalidad. En las personas en TAR con supresión virológica, la incidencia de infección por *Mycobacterium avium complex* (MAC) ha disminuido tanto que la mortalidad ya no es diferente, cuando se ha desarrollado la infección por MAC, en los pacientes que recibieron y los que no recibieron profilaxis primaria para MAC. Por ello, no se recomienda la profilaxis primaria para MAC si el TAR es eficaz y se ha iniciado precozmente. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es la IO más frecuente y conlleva un alto riesgo de mortalidad precoz, superior al MAC. De momento se sigue recomendando la profilaxis primaria para el *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii* en los pacientes que cumplen criterios de CD4.

CUÁNDO Y CÓMO CAMBIAR

Gracias a las mejoras en el TAR, la necesidad de cambio de tratamiento debido a fracaso virológico y resistencias ha disminuido. Sin embargo, estas mejoras son la razón para cambiar el tratamiento en pacientes con supresión virológica con pautas antiguas que son menos cómodas o que pueden presentar efectos adversos o tóxicos. Las razones para considerar el cambio de tratamiento en estos pacientes son los efectos adversos, la simplificación (reducción de dosis o comprimidos), interacciones farmacológicas, embarazo o planes de embarazo y limitaciones alimentarias. Los resultados de los estudios apoyan el cambio de una pauta antigua a una con una sola pastilla: DTG/ABC/3TC, EVG/cobi/FTC/TAF, EVG/cobi/FTC/TDF, RPV/FTC/TDF DRV/cobi/TAF/FTC y BIC/TAF/FTC. Los datos también apoyan el cambio de las pautas con TDF/FTC a TAF/FTC, principalmente en pacientes en riesgo de toxicidad renal u ósea.

Varios ensayos clínicos recientes han demostrado la no inferioridad de pautas dobles vs pautas triples en pacientes con supresión viral. Lamivudina más un IP (LPV/r, ATV/r o DRV/r) así como DTG más RPV son pautas a considerar para simplificar el TAR. Más recientemente, los estudios TANGO, SALSA y DOLAM han demostrado la eficacia y seguridad de la pauta de dolutegravir más lamivudina en este escenario. Debe evitarse en pacientes con sospecha de resistencia previa a la lamivudina y aunque datos preliminares sugieren que podría usarse en estos casos, mejor evitarlo en espera de más datos. Sin duda, por la mejor tolerabilidad de DTG vs IP y las limitaciones de RPV (necesidad de tomar con alimentos, no poder utilizarse con omeprazol y derivados), la combinación doble de DTG + lamivudina parece la pauta doble más ventajosa para administrar en este escenario de simplificación.

En pacientes que presentan efectos adversos o toxicidad o que requieren la modificación o simplificación de su pauta, la decisión del cambio es relativamente fácil. Existen situaciones en

las que el médico debe recomendar el cambio a pesar de que el paciente esté satisfecho con su pauta actual y parece ir bien. Esto ocurre cuando los pacientes están tomando pautas con AZT, por sus efectos tóxicos a largo plazo, o IPs como lopinavir que requiere la administración de muchos comprimidos y una mayor toxicidad metabólica que DRV o ATV. A veces es seguro mantener algún fármaco que ya no se usa en el tratamiento inicial, en pacientes que los toleran bien. Por ejemplo, nevirapina y efavirenz tienen efectos tóxicos precozmente pero se toleran bien y son seguros a largo plazo. En pacientes tratados con efavirenz debe investigarse la posibilidad de efectos adversos neuropsiquiátricos sutiles (p.e, mareos, alteraciones del sueño, cambios cognitivos o depresión) que puedan pasar inadvertidos o que no se hayan atribuido al fármaco.

Las ventajas de TAF con respecto a TDF son su menor toxicidad renal y ósea. En cambio se pierde el efecto hipolipemiente del TDF. Estudios recientes han mostrado un aumento de peso tras el cambio de TDF a TAF, aunque no está claro si es por un efecto intrínseco de TAF o pérdida de un efecto de reducción de peso con TDF.

La combinación de una pauta inyectable de larga duración de cabotegravir más rilpivirina, por vía intramuscular, sin duda puede ser un avance importante para mejorar la adherencia y la calidad de vida en pacientes virológicamente suprimidos. Su eficacia y seguridad están ampliamente demostradas en múltiples ensayos clínicos. En los próximos años, el desarrollo en marcha de nuevas pautas de TAR de acción prolongada podría cambiar de forma notable el manejo de personas que viven con el VIH.

En pacientes con supresión virológica es importante considerar la posibilidad de resistencia al fármaco y si la barrera genética de los tratamientos previos o futuros es alta o baja. El cambiar de una pauta con barrera genética a la resistencia alta a una baja en pacientes con resistencia previa conlleva un riesgo demostrado. A ser posible, los cambios a una pauta con barrera de resistencia más baja debe realizarse únicamente tras revisar la historia previa de tratamientos y resistencias. Cuando no se disponga de esta información puede ser útil obtener un *test* de genotipo de ADN proviral. La utilidad clínica de estas pruebas no está bien establecida pero puede ser útil al detectar mutaciones que pudieran estar archivadas en las células CD4 en reposo y que no son detectables mediante ensayos de resistencias comerciales. Los resultados deben interpretarse con precaución porque a veces no detectan mutaciones existentes. Algunos cambios en el marco de la supresión viral pueden ser seguros independientemente de la resistencia (p.e. TDF a TAF, EFV a RPV o ETR, RAL o EVG a DTG, o LPV/r a DRV potenciado). No se aconseja el cambio de un IP potenciado a un ITINN o a un inhibidor de la integrasa (con la posible excepción de DTG o BIC) o el cambio de DRV/r dos veces al día a DRV/c una vez al día, si no se tienen en consideración la historia de resistencias, debido a la menor barrera de resistencia de estas pautas. También deben tenerse en consideración las interacciones farmacológicas cuando se realiza el cambio. Una CV > 100.000 copias/mL no se asocia con fracaso virológico en pacientes con carga viral indetectable con una pauta con IP que cambian a una pauta con RPV.

El fracaso de la pauta inicial elegida en base al *test* de resistencias se debe generalmente a una mala adherencia o, con menos frecuencia a interacciones farmacológicas.

MONITORIZACIÓN

Inicio del tratamiento

Tan pronto como se diagnostique la infección por VIH y antes de iniciar el TAR, debe determinarse el recuento de CD4, el ARN del VIH en plasma (CV), las serologías de las hepatitis A, B y C, bioquímica sérica, *clearance* de creatinina estimada, hemograma completo, glucosa y proteínas en orina. En todos los pacientes se debe solicitar el genotipado para la transcriptasa inversa y la proteasa. Se ha observado la transmisión de resistencia a los inhibidores de la integrasa pero por ahora es muy poco frecuente y ha aumentado muy poco con el tiempo. Por lo tanto, la determinación rutinaria de la resistencia a los inhibidores de la integrasa no se recomienda específicamente, a menos de que exista una razón para creer que el virus infectante procede de una fuente en el que ha fracasado el tratamiento con estos inhibidores. Asimismo, debe solicitarse la prueba de la sífilis y el *test* de amplificación de ácidos nucleicos en 3 zonas mucosas para clamidia y gonorrea en personas en riesgo de ITS y un perfil lipídico en ayunas. Los *tests* de HLA-B*5701 y de tropismo del receptor CCR5 deben realizarse antes de iniciar tratamiento con abacavir (ABC) y maraviroc (MRV), respectivamente. Si el TAR se inicia en la primera visita, tanto en la infección aguda como crónica, debe realizarse la extracción de las muestras antes de la primera dosis; los resultados del *test* de resistencia se utilizarán para modificar el tratamiento en caso necesario. En este caso debe priorizarse una pauta que no requiera del conocimiento previo del HLA-5701, carga viral, CD4, resultados previos de los *tests* de resistencias y activo frente al VHB.

Tratamiento en curso

Tras iniciar o cambiar el tratamiento, la carga viral del VIH debe determinarse en las primeras 4 a 6 semanas. Habitualmente, la supresión virológica ocurre en los primeros 3 meses en la mayoría de pacientes que reciben pautas con inhibidores de la integrasa y 6 meses con otras familias. Si no se consigue la supresión viral en este plazo de tiempo deberá considerarse como fracaso virológico (dos determinaciones de CV > 200 copias/mL), a menos que la carga viral basal sea muy elevada y la pauta no incluya un inhibidor de la integrasa, y realizar *test* de resistencia. Tras conseguir la supresión viral (dos determinaciones de CV >200 copias/mL) debe monitorizarse la CV cada 6 meses como mínimo en pacientes adherentes y con situación clínica estable. El recuento de CD4 se utiliza para determinar la necesidad de profilaxis de las IOs. Si el recuento de CD4 antes del tratamiento es inferior a 200/ μ L, se recomienda su determinación cada 3 a 4 meses hasta que la CV sea indetectable y el recuento de CD4 sea superior a 350/ μ L durante un año. Luego, el recuento de CD4 puede determinarse cada 6 meses hasta que la carga viral sea indetectable durante 2 años y los CD4 se mantengan por encima de 500/ μ L. Posteriormente, se puede hacer una determinación anual o reservar para casos de fracaso virológico o una situación inmunosupresora intercurrente o se inicie tratamiento inmunosupresor.

La monitorización de la seguridad, incluidas las pruebas de función renal y hepática y lípidos en ayunas, se individualiza según la edad del paciente, las comorbilidades y las medicaciones concomitantes. El estudio de las infecciones de transmisión sexual se realizará de acuerdo con las guías, la prevalencia local y el riesgo del paciente.

Fracaso virológico

El fracaso virológico se define como la confirmación de la CV > 200 copias/mL. Si el nivel de ARN del VIH se mantiene por encima del límite de cuantificación al cabo de 24 semanas o rebota por encima de 50 copias/mL en cualquier momento, debe repetirse la determinación para descartar el fracaso virológico. El médico debe interrogar al paciente acerca de la adherencia y la tolerancia y revisar la lista completa de fármacos, incluidos suplementos y alimentos, para asegurar que no existen interacciones farmacológicas que comprometan la eficacia terapéutica. En el momento del fracaso virológico se determinará el genotipado aunque con CV < 500 copias/mL puede que no se consiga amplificar. Se considerará la determinación de ADN proviral para la búsqueda de resistencia archivadas. Se recomienda determinar el tropismo en el momento del fracaso virológico durante el tratamiento de inhibidores del receptor CCR5. En caso de rebote viral se recomienda la determinación de los CD4.

Manejo de la carga viral baja

La detectabilidad del VIH se asocia a rebote viral pero con CV entre 20 y 50 copias/mL no aumenta el riesgo de fracaso virológico. Los datos no son concluyentes acerca de los efectos a largo plazo de la persistencia de CV entre 50 y 200 copias/mL. No hay datos suficientes que permitan una recomendación clínica. Estos pacientes se deben monitorizar y reevaluar cada 4 semanas. La decisión de cambio de tratamiento debe individualizarse en base a las opciones terapéuticas, historia de resistencias y circunstancias clínicas. El tratamiento debe cambiarse en pacientes con CV > 200 copias/mL de forma persistente.

Resistencia

Aunque los virus transmitidos con mutaciones de resistencia pueden revertir a tipo salvaje, debe determinarse el genotipo basal independientemente de la duración de la infección porque algunas mutaciones tienen poco efecto sobre la *fitness* viral y pueden persistir durante años. Las mutaciones a los ITINN son las que se transmiten con mayor frecuencia (4,5%- 10%), siendo menos frecuentes las de los ITIAN (4,0%- 4,5%) y las de los IP (2,8%- 3,4%). El fracaso virológico con una pauta con inhibidores de la integrasa obliga a determinar la resistencia a dichos inhibidores ya que se ha descrito en el 6,8% de los pacientes.

El *test* de resistencia es poco fiable si el paciente hace más de un mes que interrumpió el TAR cuando se recogió la muestra. En esta situación, la ausencia de mutaciones de resistencia no

confirma la ausencia de resistencia.

Cuando sea posible, la determinación de resistencias en el ADN proviral (en pacientes con CV indetectable o muy baja) podría optimizar la simplificación del TAR.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Para conseguir todos los beneficios del tratamiento y de la prevención que se obtienen de los fármacos antirretrovirales es necesario realizar un diagnóstico precoz, el inicio rápido del tratamiento, la retención continua del paciente y el acceso ininterrumpido y la adherencia al tratamiento. Para evitar la pérdida de diagnósticos precoces se recomienda realizar el test VIH de forma rutinaria en los centros de atención primaria y unidades de urgencias y a todas las mujeres embarazadas.

Aproximadamente el 90% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH son atribuibles a individuos con infección sin diagnosticar (30%) o que han sido diagnosticados pero que no siguen control médico (61%). Se recomienda el control del tiempo desde el diagnóstico hasta el control médico, la retención, la adherencia al tratamiento y las tasas de supresión viral para identificar las barreras y optimizar los resultados individuales y en la salud pública. La monitorización mediante la integración de los sistemas de vigilancia con los datos clínicos mejora los resultados sanitarios. Es importante la coordinación con los sistemas de vigilancia de salud pública para mejorar la retención y el seguimiento de los pacientes.

Se recomienda la integración del TAR directamente observado en los programas de metadona y en los pacientes encarcelados o liberados a la comunidad, para mejorar la adherencia y la supresión viral.

La visitas médicas perdidas predicen los eventos clínicos, incluidos las mortalidad. Por ello se recomienda una actuación rápida tras la visita perdida. Una llamada telefónica o un mensaje por teléfono (SMS) recordando la cita o tras la visita perdida (p.e. 24-48 h) mejoran la retención en los centros médicos especializados. No se recomienda la determinación de la carga viral como medida de la adherencia al tratamiento. La adherencia debe preguntarse directamente para identificar e intervenir antes de que ocurra el rebote viral. Se recomienda la utilización de sistemas validados de auto-informe por parte del paciente y de control por parte del farmacéutico. Los auto-informes suelen sobreestimar la adherencia pero el grado de no adherencia reportado por el paciente predice el fracaso virológico y la mortalidad.

El uso de drogas se asocia a una mala adherencia. El tratamiento sustitutivo en pacientes dependientes de los opiáceos mejora la retención. La depresión se asocia a una mala adherencia. El tratamiento de la depresión mejora la adherencia al TAR y la evolución de la infección por VIH aunque hay datos controvertidos al respecto. El consejo médico en relación a la depresión y la adherencia las mejora a ambas.

PREVENCIÓN

Véase Capítulo 9.

CONCLUSIONES

Los fármacos antirretrovirales siguen siendo la piedra angular del tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Todos los individuos infectados por el VIH con carga viral detectable en plasma deben iniciar el tratamiento, consistente en la gran mayoría de casos, en una pauta con inhibidores de la integrasa más dos ITIAN o más lamivudina (con las limitaciones antes mencionadas). La PrEP debe considerarse como parte de la estrategia de prevención en pacientes con alto riesgo. Utilizados de forma eficaz, los antirretrovirales actuales mantienen la carga viral indetectable y pueden prevenir nuevas infecciones por VIH. Con estos tratamientos, la tasa de supervivencia en los pacientes infectados por el VIH que siguen los controles médicos se aproxima a la de los adultos no infectados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines.pdf> 2022
2. EACS European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. V 11.1, October 2022
3. Documento de consenso de Gesida/Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2022
4. Saag MS, Ghandi RT, Joy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society -USA Panel. JAMA, 2020 (Published online October 14)
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365(6):493-505
6. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807
7. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group; Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 2015; 373:808-22.
8. Zash R, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. AIDS 2022. Montreal. Canada. Poster PELBB02

Capítulo 24

Resistencia del VIH a los antirretrovirales

Josep M.^a Llibre, José Ramón Santos, Arkaitz Imaz,
Bonaventura Clotet, Roger Paredes

Introducción

Resistencias asociadas con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Resistencias a los análogos de nucleótidos

Resistencias a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a los nucleósidos

Mutaciones asociadas con resistencias a inhibidores de la proteasa

Resistencias a inhibidores de la fusión

Resistencias a los inhibidores de la Integrasa

Resistencias a los antagonistas del coreceptor CCR5

Inhibidores del acoplamiento

Hipersusceptibilidad a fármacos

Métodos de laboratorio para la determinación de resistencias del VIH a los antirretrovirales

INTRODUCCIÓN

Desarrollo de resistencia a los fármacos antirretrovirales

Debido a la alta tasa de replicación viral y el elevado número de errores de copia que se producen durante la transcripción inversa del genoma del VIH-1, se distribuye en cada individuo como una colección de variantes virales diversas con un origen genético común, lo que se conoce como una distribución en *cuasiespecies*.

Virtualmente, todas las variantes virales con una mutación de resistencia no deletérea se pueden generar a diario, permaneciendo incorporadas en la *cuasiespecie* en bajas proporciones en ausencia de presión selectiva, habitualmente farmacológica. La producción espontánea de virus con dos mutaciones no deletéreas es menos frecuente, mientras que prácticamente nunca se producen virus con tres o más mutaciones de resistencia de forma espontánea, lo cual se debe principalmente a la elevada letalidad viral de estas variantes y su ausencia de ventaja replicativa. Las tasas de recombinación viral son incluso superiores a las tasas de mutación espontánea. Se estima que se producen de 3 a 8 eventos de recombinación por cada mutación espontánea.

Las variantes virales con mutaciones de resistencia generadas espontáneamente pueden emerger ante la exposición a fármacos antirretrovirales y convertirse en la población mayoritaria en poco tiempo. La presencia de replicación viral activa bajo presión selectiva farmacológica acelera la evolución viral y la acumulación de mutaciones adicionales, que aumentan el grado de resistencia y mejoran o restauran la capacidad replicativa del virus (mutaciones compensatorias) en presencia de fármacos. Este fenómeno de selección natural termina ocasionando el fracaso de la terapia si se permite cierto grado de replicación viral bajo tratamiento. Tras la interrupción del mismo, los virus resistentes tienden a decaer con el tiempo por su menor *fitness* frente a la cepa salvaje, pero jamás desaparecen. La tasa de reducción en la población viral de estas mutantes resistentes depende del impacto sobre la *fitness* viral o capacidad replicativa asociada a cada mutación. Así, las mutantes que condicionan una baja *fitness* (p.e. M184V) desaparecerán más rápidamente que aquellas con escaso impacto (p.e. mutaciones frente a ITINN). En cualquier caso, detectadas o no por estudios genotípicos poblacionales, estas mutantes permanecen incorporadas en la cuasiespecie viral en forma de variantes minoritarias, listas para emerger de nuevo –incluso con más rapidez– si se vuelve a administrar el mismo tratamiento no supresor. Por otra parte, las variantes virales resistentes se pueden transmitir a otras personas. Así, algunos pacientes se infectan por primera vez con virus resistentes (resistencia transmitida), lo que puede complicar sus opciones de tratamiento.

Debido a que los fármacos de la misma familia de antirretrovirales presentan una estructura química similar y actúan sobre las mismas dianas, el desarrollo de resistencia a un fármaco concreto frecuentemente ocasiona grados variables de resistencia cruzada a otros fármacos de la misma familia terapéutica. Este fenómeno es particularmente importante para los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a los nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de la integrasa (INI) de primera generación (raltegravir, elvitegravir), en los que el desarrollo de una sola mutación de resistencia puede comprometer por completo la eficacia de todos los fármacos de la misma familia. Otras familias de antirretrovirales, como algunos inhibidores de la transcriptasa, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (ITIAN) e inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r) presentan una mayor barrera frente al desarrollo de resistencia (es decir, se requiere del acúmulo de diversas mutaciones de resistencia para desarrollar resistencia de alto nivel). De hecho, en los fracasos virológicos en tratamientos triples de primera línea sin resistencia basal con IP/r/c (DRV) o a inhibidores de la integrasa de segunda generación (DTG, BIC) no se seleccionan mutaciones primarias en la proteasa o integrasa y no se selecciona resistencia fenotípica al fármaco.

Utilidad clínica de los tests de resistencia genotípica a los antirretrovirales

El estudio de la resistencia a los antirretrovirales es esencial para el adecuado tratamiento de las personas infectadas por el VIH-1. El desarrollo de resistencia a los antirretrovirales se asocia a peor respuesta virológica, inmunológica y clínica y, finalmente a un incremento en el riesgo de muerte. En contraposición, la correcta utilización de la información derivada de los estu-

dios de resistencia para el diseño de combinaciones terapéuticas mejora dichas respuestas de forma dramática.

La presencia de resistencias detectadas mediante técnicas de secuenciación poblacional de virus se asocia con un mayor riesgo de fracaso virológico, tanto en pacientes naíves como en aquellos previamente expuestos a antirretrovirales. Las guías terapéuticas recomiendan realizar tests de resistencias antes de empezar el tratamiento en áreas con una prevalencia de resistencias mayor al 5-10%, y tras el fracaso terapéutico.

A pesar de que los regímenes de rescate se diseñan en base a la información aportada por técnicas de resistencia genotípica convencionales, éstas no son capaces de predecir por completo los fracasos virológicos posteriores. En parte, esto se debe a que las técnicas genotípicas convencionales solo detectan mutantes resistentes presentes en más del 15-20% de los virus muestreados. Además, las técnicas genotípicas comerciales solo permiten la secuenciación de algunas partes del genoma del VIH, concretamente de la proteasa (PR), la primera mitad de la transcriptasa inversa (TI) y la integrasa (IN). Existe evidencia creciente de que la aparición de mutaciones fuera de los segmentos secuenciados de forma rutinaria (p. ej., en los dominios de conexión o de la ARNasa H de la TI, y los puntos de corte de Gag) también condiciona la respuesta a los tratamientos antirretrovirales. En tercer lugar, debido a que los tests genotípicos convencionales reportan la secuencia consenso de los virus muestreados, la información de resistencias que se obtiene hace referencia a la población de virus en su conjunto y no a cada virus en particular. Por ello, no se puede determinar si las mutaciones que se reportan se encuentran asociadas en genomas individuales o distribuidas en distintos virus.

La evaluación de los tests de resistencia siempre debe acompañarse de una revisión exhaustiva del historial de tratamiento del paciente, así como del soporte de un experto en resistencias del VIH, especialmente en casos complejos.

En aquellos fármacos en que los patrones mutacionales aún no son bien conocidos o son muy complejos, los tests fenotípicos aportan información de mayor calidad respecto a los genotípicos.

Relevancia clínica de las variantes virales minoritarias resistentes a los antirretrovirales

Diversos estudios indican que la detección de mutaciones de resistencia en variantes virales minoritarias tiene relevancia clínica para pautas construidas exclusivamente por fármacos con baja barrera frente al desarrollo de resistencias. En pacientes naíves a antirretrovirales en los que no se detectaban resistencias por métodos genotípicos convencionales, la detección de variantes virales minoritarias resistentes a ITINNs antes de empezar tratamiento (K103N, Y181C), aumentó de 3,5 a 6 veces el riesgo de fracaso terapéutico a un régimen que incluía ITINNs de primera generación (efavirenz). La consecuencia clínica más evidente es que mediante ensayos de resistencias más sensibles se podrían haber evitado algunos fracasos terapéuticos y todo lo que ello conlleva (toxicidad innecesaria, retraso en obtener mejoría inmunológica y clínica mediante tratamiento antirretroviral y pérdida de eficiencia en la distribución de recur-

tos farmacéuticos), mientras que, con los test de resistencia convencionales, dichos fracasos adicionales no se hubieran podido predecir. El impacto sobre el fracaso virológico de estas mutaciones minoritarias es menor al de las mutaciones mayoritarias detectadas mediante tests convencionales, y por tanto más prevalentes. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con mutaciones minoritarias frente a ITINN que iniciaron pautas triples compuestas por ITIAN + 2 ITINN de primera generación no presentaron en realidad fracaso virológico.

Por otro lado, en pacientes naíves que participaron en el estudio FIRST, la detección de resistencias primarias a inhibidores de la proteasa (IPs) fue poco frecuente, incluso mediante UDS (*Ultra-deep-sequencing*) (prevalencia de mutaciones de resistencia a IPs de 2,3% mediante TruGeneTM, vs 4,7% mediante UDS). La detección de mutantes resistentes mediante UDS se asoció a un riesgo relativo de fracaso virológico de 1,7 respecto a la ausencia de mutaciones, que no fue estadísticamente significativo, aunque todos los pacientes con mutaciones en la proteasa fracasaron a un tratamiento con IPs (en su mayoría no potenciados con ritonavir). Sin embargo, al tratarse de fármacos con alta barrera frente al desarrollo de resistencia, el tratamiento con IPs potenciados con ritonavir o cobicistat retiene suficiente potencia antiviral para conseguir la supresión virológica ante la presencia de un número limitado de mutantes resistentes minoritarias. Dado que no se recomienda actualmente el tratamiento de inicio con pautas con baja barrera frente al desarrollo de resistencia, la aplicabilidad práctica de la UDS en tratamiento de inicio es limitada respecto al genotipo convencional.

Las mutaciones se habían clasificado hasta hace relativamente poco tiempo en primarias y secundarias. Se definía como mutaciones primarias o principales a aquellas que aparecían generalmente en las etapas iniciales del desarrollo de resistencias. Las mutaciones secundarias o compensatorias, en cambio, eran aquellas que se acumulaban en el genoma viral cuando ya habían aparecido una o más mutaciones primarias. Las mutaciones secundarias por sí mismas tienen un mínimo efecto en la magnitud de las resistencias, aunque en general mejoran la capacidad replicativa del virus cuando están en conjunción con las mutaciones primarias. No obstante, las diferencias entre mutaciones primarias y secundarias, o sus efectos en relación con la resistencia clínica, pueden en ocasiones ser difíciles de establecer, sobre todo en el caso de mutaciones asociadas a resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa. Por dicha razón, la distinción entre mutaciones primarias y secundarias puede tener menor interés del establecido inicialmente para algunos fármacos.

Las resistencias pueden estudiarse a nivel genotípico, mediante el análisis de mutaciones que confieren resistencias a diferentes fármacos, o bien a nivel fenotípico, mediante la determinación de la sensibilidad del virus *in vitro*. También se dispone del fenotipo virtual construido a partir de una gran base de datos en la que existen resultados de un número muy elevado de genotipos/fenotipos pareados realizados en múltiples laboratorios, que permite predecir cual sería el fenotipo de un genotipo concreto sin llegar a realizarlo. Actualmente los datos del fenotipo virtual se usan solo para alimentar los algoritmos que informan del impacto clínico de cada mutación de resistencia en grandes bases de datos (p.e. Universidad de Stanford, CA, US accesible libremente en <https://hivdb.stanford.edu>).

RESISTENCIAS ASOCIADAS CON LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

La transcriptasa inversa (TI) es un heterodímero formado por las proteínas p66 y p51. La estructura tridimensional de la TI del VIH-1 imita la forma de la mano derecha, con diferentes dominios de la proteína denominados «dedos», «pulgar», «palma», «región conectora» y dominio de la ARNasa H. El ARN viral y la cadena creciente de ADN se sitúan en un hueco conformacional existente entre los dominios de los dedos y el pulgar. El centro activo de la enzima que se encuentra en la base de la palma y el lugar de unión al nucleótido entrante está formado por la interacción entre los dominios de los dedos y el pulgar.

Zidovudina (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina, AZT)

El genotipo de resistencia a AZT se genera de una forma bastante predecible durante la monoterapia e incluye sustituciones en los codones 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F y 219Q/E de la transcriptasa inversa (TI), mutaciones conocidas como TAMs (*thymidine-associated mutations*).

La primera mutación seleccionada a partir de los 3 meses de tratamiento suele ser K70R que produce sólo una reducción modesta en la susceptibilidad de clones *wild-type* (salvajes) de VIH al fármaco (incrementos de ocho veces la IC_{50}). Esta mutación es transitoria y frecuentemente es reemplazada por las sustituciones T215Y/F, la cual requiere dos mutaciones en bases adyacentes, y por la M41L. Posteriormente, en el curso del tratamiento, otras mutaciones se acumulan en el gen de la TI (incluyendo D67N, K219E/Q y reaparición de la mutación K70R). La presencia adicional de una sexta mutación, L210W, parece incrementar la resistencia fenotípica respecto al virus con cinco mutaciones.

Estas TAMs asociadas a los análogos de la timidina (AZT/d4T) pueden emerger en 2 patrones distintos conocidos como TAMs1 (41L, 210W, 215Y/F) o TAMs2 (67N, 70R, 215F, 219Q/E). Las TAMs1 son más frecuentes y confieren más amplia resistencia a los análogos de nucleósidos inhibidores de la TI. Las TAMs2 suelen aparecer en pacientes que recibieron terapia subóptima con AZT o AZT/ddI/ddC/3TC en la era pre-HAART. Causan menos resistencia cruzadas y revierten más en presencia de la mutación M184V. Existen también patrones mixtos TAMs1+TAMs2. La E44D y la V118I suelen acompañar a las TAMs, y se ha sugerido que pueden aumentar (aunque existen datos contradictorios) el nivel de resistencia a AZT y d4T en la presencia de TAMs. El significado de la E44D y la V118I, cuando se presentan aisladas, es limitado.

Existe una cierta relación entre mutaciones para ITINN y ITIAN. Se ha observado que dos mutaciones en la TI asociadas a resistencia a los ITINN (L100I y Y181C) pueden revertir parcialmente la resistencia a AZT causada por las TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E). Por otro lado, la presencia de alguna de las tres mutaciones siguientes (M41L, 210W y T215Y) puede ocasionar hipersusceptibilidad a los ITINN (efavirenz/nevirapina) en pacientes naives a los mismos.

En ausencia de presión selectiva ejercida por AZT, los virus resistentes pueden ser reemplazados transitoriamente por virus que contienen reversiones o cambios en la posición 215 de la

TI, como son T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V. Estas reversiones pueden aparecer como resultado de un único cambio a partir de la 215Y o F. Aunque los estudios fenotípicos demuestran que estas mutantes no afectarían el grado de susceptibilidad a AZT con respecto a virus *wild-type*, su presencia indica que hubo anteriormente la mutante resistente, que puede estar oculta entre la población minoritaria, por lo que el significado clínico debe ser similar a la presencia de la mutación completa. Datos recientes sugieren que su presencia podría pues comprometer la eficacia de regímenes que contengan inhibidores de la TI análogos de la timidina, ya que la T215Y emerge muy rápidamente en dichos casos.

La K65R generada por TDF, ABV, ddI y d4T (en el subtipo C) produce hipersusceptibilidad a AZT en aquellos pacientes que no presentan TAMs. Asimismo, M184V/I se asocia a hipersusceptibilidad frente a AZT, TDF y d4T.

Abacavir (ABC)

La generación de resistencia a ABC es lenta. Cuando se administra conjuntamente con 3TC, si existe fracaso virológico, suele aparecer primero M184V y luego L74V. La presencia de la mutación M184V reduce la sensibilidad a ABC en 1,5- 3 veces, lo que probablemente afecte poco la respuesta virológica en sí misma. Sin embargo, potencia la pérdida de sensibilidad a ABC que confieren las mutaciones de resistencia a AZT.

Otras mutaciones observadas son K65R y Y115F, siempre en combinación con M184V. A nivel fenotípico, una resistencia alta a ABC requiere la existencia de al menos tres de las anteriores mutaciones (incremento incluso hasta 11 veces la CI_{50}).

La respuesta virológica a ABC está inversamente asociada con el número de mutaciones de resistencia a AZT. Resultados clínicos confirman la ausencia de una respuesta a ABC en pacientes intensamente pretratados con ITIAN que han desarrollado TAMs.

Se ha observado que la selección de la mutación K65R parece verse favorecida en pacientes naíves que reciben terapias con ABC o TDF en combinación con otros ITIAN, en ausencia de ITIAN timidínicos.

Emtricitabina (FTC)/ Lamivudina (3TC)

Emtricitabina presenta el mismo patrón de mutaciones que lamivudina (3TC). La mutación M184V/I/M le ocasiona resistencia elevada y K65R resistencia intermedia. En presencia de TAMs y ausencia de M184V/I el impacto sobre la sensibilidad fenotípica es menor para FTC que para 3TC. No obstante, en la práctica clínica es infrecuente la presencia de TAMs sin M184V/I. Asimismo, ambos fármacos presentan actividad contra el VHB. Algunos estudios sugieren que las pautas terapéuticas que contienen FTC en comparación con las que contiene 3TC, tienen un menor riesgo de aparición de la mutación M184V. Esto podría deberse a la más prolongada vida media intracelular de FTC. Diversos estudios retrospectivos han encontrado mayores tasas de selección de M184V con 3TC que con FTC, predominantemente cuando se administra en pau-

tas basadas en ITINN. Sin embargo, existe incerteza sobre si los pacientes tratados con 3TC recibieron tratamiento en periodos anteriores en el tiempo a los tratados con FTC y pudieron recibir pautas de TAR menos eficaces.

Resistencia múltiple a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

Existen tres patrones de desarrollo de multirresistencia frente a los ITIAN:

- 1) El conocido «complejo 151» implica la aparición de la mutación Q151M en la TI, seguida de la acumulación secuencial de mutaciones en otras cuatro posiciones (A62V, V75I, F77L y F116Y), lo que deriva en la emergencia de un virus altamente resistente a todos los ITIAN excepto TDF/TAF. Su prevalencia en la población de pacientes tratados con ITIAN varía aproximadamente entre el 2 y el 6 % y es infrecuente en la actualidad. El complejo 151 parece que se selecciona, sobre todo, en pacientes tratados con AZT/ddI, AZT/ddC o ddI/hidroxiurea y ocasionalmente se ha descrito en pacientes tratados con otras combinaciones de ITIAN. Los virus que poseen el complejo 151 tienen una susceptibilidad muy reducida a AZT, ddI, ddC, d4T, ABV y 3TC. Sin embargo, TDF/TAF permanece bastante activo;
- 2) el complejo de la inserción 69 consiste en una substitución en el codón 69 (típicamente T69S) y en una inserción de 2 ó más aminoácidos (S-S, S-A, S-G y otros). El complejo de la inserción 69 está asociado con resistencia a todos los ITIAN actualmente disponibles, incluido TDF/TAF cuando además existen 1 ó más TAMs en los codones 41, 210 y 215. Otras mutaciones a partir de la posición *wild-type* T en el codón 69 sin inserciones adicionales pueden estar asociadas también con amplia resistencia a los ITIAN. Ocasionalmente, la mutación 62V también presente en el complejo de multirresistencia Q151M acompaña al complejo de la inserción 69;
- 3) acúmulo de TAMs. Las mutaciones M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E se conocen como TAMs. Las TAMs se seleccionan por los análogos a la timidina (AZT y d4T) y cuando 5 de ellas están presentes, causan resistencia cruzada a todos los análogos de nucleósidos actualmente disponibles. La combinación 41L+210W+215Y/F, es suficiente para proporcionar un alto nivel de resistencia cruzada a todos los ITIAN, incluyendo TDF/TAF.

RESISTENCIAS A LOS ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS

Tenofovir (TDF/TAF)

Éste es un compuesto químicamente relacionado con el adefovir (o PMEAs) con actividad frente al virus de la hepatitis B, e incluso más activo que adefovir en pacientes con VHB resistentes a lamivudina. Se administra como profármaco, transformado intracelularmente en teno-

fovir. Existen dos profármacos disponibles, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF), los cuales tienen el mismo perfil de resistencia.

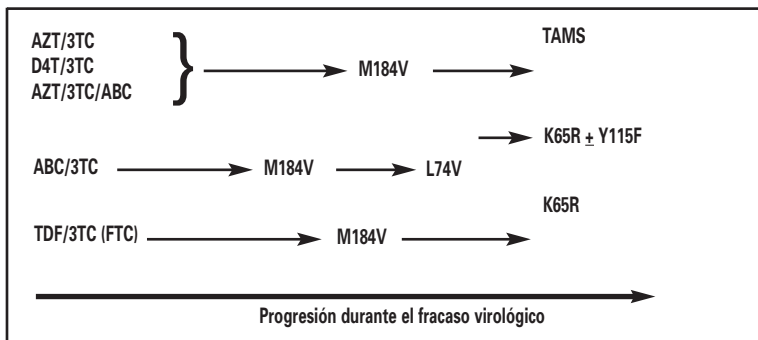
La mutación K65R es la única seleccionada *in vitro* por este fármaco. El desarrollo *in vivo* de la mutación K65R en pacientes tratados con TDF/TAF es muy infrecuente cuando TDF/TAF se combina con inhibidores de la proteasa o de la integrasa de segunda generación, incluso cuando se produce un fracaso virológico real. Sin embargo, su aparición, aunque también rara, es algo más frecuente cuando se produce un fracaso a pautas con TDF/TAF e ITINN (especialmente nevirapina, efavirenz y más raramente rilpivirina o doravirina) sin ITIAN timidínicos. De manera inesperada, se observó que cuando se administra con ABC + 3TC o ABC + ddl en un esquema triple con ITINN puede llegar a seleccionar resistencia hasta en un 30 % de los casos. Por dicho motivo no se recomienda la terapia triple con TDF + 3TC + ABC o TDF + ddl + ABC e ITINN.

Los aislados virales resistentes al AZT, didanosina y virus multirresistentes con la mutación Q151M pueden retener cierta susceptibilidad a TDF/TAF. Por otra parte, pacientes con virus con la mutación M184V podrían responder mejor al TDF y reducir el impacto de ciertas TAMs sobre el mismo si se hallan presentes. Las mutaciones frente a ITINN L74V, L100I y Y181C revierten parcialmente la resistencia a TDF/TAF mediada por las TAM, sin cambiar el impacto sobre d4T.

En pacientes que presentan K65R se observa también la K70R. Sin embargo la K65R y la K70E nunca se hallan juntas en un mismo virus. La K70E representa una vía de resistencia alternativa a la de la K70R, que es diferente de la vía de las TAMs y de la K65R. La K70E se asocia con resistencia moderada a TDF/TAF y está relacionada con la M184V, MDR-Q151M y la Y115F, lo que sugiere un posible papel compensador.

La mutación K65R confiere resistencia elevada al 3TC, ddl y TDF. En cambio, al d4T le ocasiona una resistencia intermedia (d4T puede favorecer la emergencia de la K65R). AZT resulta ser un fármaco muy activo sobre los virus que contienen la K65R ya que dicha mutación ocasiona

Tabla 24-1. Patrones de resistencia más frecuentes según los análogos de nucleósidos utilizados



hipersusceptibilidad al mismo. La mutación K65R y las TAM no se presentan conjuntamente porque parecen ejercer una presión selectiva opuesta. Existe un antagonismo entre ambas, por lo que es muy infrecuente observarlas simultáneamente. K65R interfiere con el desbloqueo de los *primers* mediados por las TAMs, y a la vez las TAMs interfieren con la discriminación mediada por los ITIAN. En caso de fracaso virológico con solo K65R, en ausencia de TAMs, el añadir únicamente AZT permite conseguir la supresión virológica de forma mantenida (24 meses) a pesar de conservar el régimen con el que estaba fracasando. Esto se debe a la hipersusceptibilidad al AZT que ocasiona la K65R. Sin embargo, estas son observaciones producidas en un grupo limitado de pacientes y no se dispone de estudios amplios confirmatorios. TAF posee *in vitro* mayor actividad antiviral intrínseca que TDF frente al acúmulo de TAMs.

RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Las mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) se desarrollan muy rápidamente, a veces en unos pocos días, tras iniciarse monoterapia con esta clase de compuestos. Altos niveles de resistencia a los ITINN de primera generación (NVP y EFV) están asociados con la aparición de solo una mutación frente a ellos, siendo las más frecuentes K103N o la Y181C. Por este motivo se consideran fármacos de baja barrera genética. Otras mutaciones frecuentes son V106M, Y188C/L, L100I, V106A, Y181I, G190S/A, M230L. La mutación V106M se halla más frecuentemente en el subtipo C del VIH-1 y produce amplia resistencia cruzada a esta clase de fármacos.

Nevirapina (NVP)

Durante el tratamiento en monoterapia con NVP, la mutación seleccionada con mayor frecuencia inicialmente es Y181C, la cual reduce unas 100 veces la susceptibilidad a NVP. Curiosamente, Y181C permite recuperar la susceptibilidad al AZT de virus que contienen la mutación T215Y. Se desconoce el significado clínico de esta interacción.

La aparición de resistencias a NVP implica la adquisición de resistencias cruzadas con otros compuestos de su misma clase. Las mutaciones más frecuentemente asociadas a resistencia de la NVP son 100I, 103N, 106A/M, 108I, 181C/I, 188C/L/H, 190A.

Resultados de diferentes estudios parecen indicar que no existe un orden preferente en la selección de las mutaciones por este fármaco. Sin embargo, la mutación Y181C/I aparece más frecuentemente en fracasos de regímenes basados en NVP que en los basados en EFV.

Efavirenz (EFV)

Al igual que NVP, EFV en monoterapia desarrolla resistencias rápidamente. Las mutaciones asociadas con resistencia clínica a EFV son 100I, 103N, 106M, 108I, 181C/I, 188L, 190S/A y 225H.

Cuando se selecciona K103N (la mutación más frecuente) junto con otras mutaciones, como la L100I, V108I o P225H, la resistencia se incrementa hasta 100 veces en relación con un virus salvaje. No obstante, K103N ya por sí sola condiciona resistencia de alto nivel al fármaco. La mutación G190S/A también causa un alto grado de resistencia.

Se ha descrito una variedad de cambios en la K (lisina) de la posición 103 de la TI a R, Q, S, T o H que pueden causar resistencia cruzada entre los ITINN, aunque son mucho más infrecuentes. Dado que han sido menos estudiadas por su menor prevalencia, se recomienda interpretarlas con el mismo significado que K103N. La presencia aislada de K103N, no reduce la actividad de los ITINN de segunda generación etravirina, rilpivirina y doravirina.

Etravirina (ETV)

Etravirina es un ITINN de segunda generación con actividad frente a algunos virus resistentes a ITINN de primera generación (NVP y EFV). En los estudios DUET, en pacientes con resistencia a las tres familias (NRTIs, ITINNs y IPs), ETV en combinación con darunavir, demostró una gran eficacia a pesar de la presencia de mutaciones.

Se han relacionado con resistencia a etravirina las mutaciones: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I/M, E138A/G/K/Q, V179D/F/T, Y181C/I/V, Y188L, G190A/E/S/T/Q, H221Y, P225H, M230L y K238N/T. Aunque en los análisis iniciales se interpretó que con la presencia de hasta 3 mutaciones se preservaba la respuesta frente al fármaco, el mejor conocimiento del peso de cada mutación nos enseña que en realidad depende de la importancia de cada una de ellas.

Existen 2 listados de estas mutaciones agrupados de acuerdo con el «peso» de cada una de las mismas. Aunque las valoraciones atendiendo a uno u otro *score* no suelen presentar grandes discordancias, hay ligeras diferencias entre ambos en el peso otorgado a cada mutación. La sola presencia de Y181C/I/V confiere ya resistencia intermedia a ETV.

El *score* de Monogram se ha correlacionado con resistencia fenotípica:

L100I, K101P, Y181C/I/V	4 puntos
E138A/G, V179E, G190Q, M230L, K238N	3 puntos
K101E, V106A/I, E138K, V179L, Y188L, G190S	2 puntos
V90I, A98G, K101H, K103R, V106M, E138Q, V179D/F/I/M/T, Y181F, V189I, G190A/E/T, H221Y, P225H, K238T	1 punto

En este sistema, las puntuaciones iguales o superiores a 4 se asocian con una sensibilidad fenotípica reducida (FC > 2,9). En este algoritmo no se consiguió definir el FC para resistencia completa y no se consideran como mutaciones asociadas a resistencia a la A98G, V106I y G190A/S.

El listado de mutaciones de la IAS-USA considera a las siguientes mutaciones frente a ETV: 90I, 98G, 100I, 101E/H/P, 106I, 138A/G/K/Q, 179D/F/T, 181C/I/V, 190 S/A y M230L.

La tabla 24-2 contiene integrados los 3 *scores* y el más actualizado *Enhanced Weights*. Los círculos señalan las mutaciones incorporadas con respecto al primer *score* de Monogram (*MGRM Weight*).

Rilpivirina (RPV)

Es el segundo ITINN de segunda generación en aparecer, con un patrón distinto de mutaciones que confieren resistencia a NVP y EFV y que es muy similar a ETV.

K103N no causa resistencia frente a RPV, al igual que sucede con ETV. En pacientes naïve (estudios ECHO, THRIVE y STAR), en los pacientes que recibieron ETV, E138K (45%) fue la mutación más frecuentemente seleccionada en los sujetos con fracaso virológico, seguida de K101E, Y181C, V90I, V189I, H221Y y V179I. Esta sustitución se acompaña con frecuencia de la M184I, una asociación previamente infrecuente, que confiere resistencia a 3TC y FTC y potencia la resistencia frente a RPV, ya que reduce 6,7 veces la sensibilidad fenotípica de RPV (en lugar de 2,8 veces para E138K sola), y compensa a su vez el defecto producido por E138K en la capacidad replicativa del virus. Adicionalmente, también se observó que la selección de resistencias era más frecuente en sujetos con carga viral plasmática elevada (>100.000 copias/mL). Las mutaciones que mayor impacto causan sobre la sensibilidad a RPV son K101E/P/T, E138A/G/K/R, Y181C/I/V y M230L, mientras que los cambios en otras 9 posiciones (V90I, L100I, V106A/I, V108I, V179F/I/L, Y188I/L, G190E, H221Y y F227C/L) causan un impacto menor. Sin embargo, en presencia de M184I, con tan solo uno o dos de los cambios E138K o K101E, aparece resistencia de alto nivel frente a RPV. El 91% de los fracasos virológicos a RPV con mutaciones de resistencia seleccionadas presentó resistencia cruzada a ETV. A diferencia de EFV o NVP, la presencia de variantes minoritarias basales no se asoció a fracaso a RPV, en pacientes *naïves*.

Doravirina (DOR)

Es un inhibidor alostérico de la transcriptasa inversa de segunda generación que se une al bolsillo hidrofóbico de la subunidad p66 del heterodímero p66/p51 de la transcriptasa inversa. Tiene potencia en el rango nanomolar frente a algunas mutantes resistentes a ITINNs de primera generación, incluyendo las mutaciones más prevalentes (K103N, Y181C, L100I, K101P, E138K) así como frente a la mayoría de dobles mutantes en estas posiciones (*in vitro*). Tiene actividad contra subtipos B y no-B.

V106A y V106M, seguida rápidamente de la aparición secundaria de F227C/I, son las mutaciones más frecuentemente seleccionadas *in vitro* cuando se expone al virus a concentraciones crecientes de doravirina. Adicionalmente, Y188L, M230L y V106A confieren distintos grados de resistencia a doravirina. Su patrón mutacional es, por tanto, parcialmente distinto al de otros ITINN.

Mutaciones en el dominio de conexión de la transcriptasa inversa

La mayoría de las mutaciones descritas asociadas a resistencia se agrupan alrededor del sitio

Tabla 24-2. Score para etravirina de Monogram

Mutación	MGRM Weight	TBTC Weight	Enhanced Weight
V90I	1	1	1
A98G		1	1
L100I	4	2,5	4
K101E	2	1	2
K101H	1	1	1
K101P	4	2,5	4
K103R			1
V103A	2		2
V106I		1,5	2
V106M	1		1
E138A	3	1,5	3
E138G	3		3
E138K	2		2
E138Q	1		1
V179D	1	1	1
V179E	3		3
V179F	1	1,5	1
V179I			1
V179L	2		2
V179M	1		1
V179T		1	1
Y181C	4	2,5	4
Y181F	1		1
Y181I	4	3	4
Y181V	4	3	4
Y188L	2		2
V189I	1		1
G190A		1	1
G190E	1		1
G190Q	3		3
G190S		1,5	2
G190T	1		1
H221Y	1		1
P225H	1		1
M230L	3	2,5	3
K238N	3		3
K238T	1		1

hidrofóbico de unión del inhibidor. Sin embargo, mutaciones observadas a una considerable distancia pueden asimismo afectar la sensibilidad al fármaco. Las mutaciones que aparecen en la región terminal C de la transcriptasa inversa o dominio de conexión no se incluyen en los genotipos comerciales realizados rutinariamente. Las mutaciones identificadas en el dominio de conexión son las siguientes: L238I, E312Q, G333D, G333E, G335C, G335D, N348I, A360I, A360T, A360V, V365I, T369I, A371V, A376S, I393L, E399D y E339G. Algunas de ellas pueden condicionar un aumento de la resistencia a ITIANs y ITINNs. La prevalencia de las mismas llega a ser tan frecuente como las mutaciones clásicas en la transcriptasa inversa.

La mutación N348I muestra correlación con el desarrollo de resistencia a AZT y NVP, así como con la presencia de TAMs. Probablemente la resistencia sea cruzada en grados variables al resto de ITIANs y TDF. A360V y A371V se asocian asimismo con resistencia a AZT. Estas mutaciones probablemente justifiquen las diferencias de sensibilidad a ITIAN y ITINN en presencia de un patrón parecido de TAMs.

Determinadas mutaciones en el dominio de conexión impactan de forma desigual sobre NVP o EFV. La A376S se asocia con un riesgo > 10 veces de fracaso virológico a terapias basadas en NVP y en cambio no afecta a EFV. Recientemente se ha observado que las mutaciones N348I, E399G y N348I/T369I, en combinación con K103N, L100I o Y181C reducen la susceptibilidad a ETV. Las mutaciones en el dominio de conexión no son esenciales para causar dicha disminución, pero aumentan el impacto de las mutaciones asociadas a los ITINN (NVP y EFV).

MUTACIONES ASOCIADAS CON RESISTENCIAS A INHIBIDORES DE LA PROTEASA

El patrón de mutaciones para cada uno de los inhibidores de proteasa (IPs) es más complejo que el descrito en el caso de los análogos de nucleósidos que inhiben la transcriptasa inversa. A pesar de su pequeño tamaño, la proteasa puede tolerar gran cantidad de mutaciones y seguir permitiendo la unión de la molécula al bolsillo del receptor (especialmente con los IP de nueva generación). Se han descrito, más de 50 mutaciones asociadas con resistencia a los IPs, en un total de 33 codones. Cuando aparecieron los primeros componentes de esta familia de antirretrovirales, determinadas mutaciones condicionaban un importante aumento de resistencia frente a los IP, los cuales no se administraban con potenciadores farmacológicos (SQV, NFV, IDV). Cada IP no potenciado tenía característicamente 2-3 de estas mutaciones, denominadas «primarias».

La coformulación con ritonavir, como potenciador farmacológico, aumenta exponencialmente los niveles plasmáticos del IP, convirtiéndolo en otro fármaco realmente distinto. Los niveles plasmáticos pasan a ser muy superiores a la IC₅₀ del virus salvaje e incluso levemente mutado, consiguiendo excelentes cocientes inhibitorios (IQ). El concepto de mutación primaria o principal y mutación secundaria no se ajusta tanto al patrón de resistencia de los IP potenciados. Frente a estos fármacos es más realista utilizar *scores* que ponderen el peso específico de cada mutación.

Darunavir (DRV)

Es un potente IP que debe administrarse conjuntamente con ritonavir o con cobicistat como potenciadores. Su estructura química se parece a la de FPV, frente al que solo se modifica un radical. De hecho, ambos fármacos comparten la mayoría de mutaciones que les condicionan resistencia. Sin embargo, la actividad de DRV es muy superior a la de FPV, por lo que su mayor cociente inhibitorio le permite mantener actividad en situaciones de resistencia frente a FPV.

Once mutaciones afectan su actividad: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V y L89V. Al igual que con el resto de IPs, se observa una reducción progresiva en la tasa de respuesta al fármaco a partir de la presencia de 1 mutación primaria. La presencia de 4 o más de ellas se asocia a ausencia de respuesta al fármaco. Sin embargo, la presencia de 3 o más mutaciones del listado de DRV es extremadamente infrecuente en aislados obtenidos de pacientes tras fracaso previo a varias pautas con IPs.

Las mutaciones que confieren mayor impacto sobre la actividad de DRV/r son I50V, I54L/M, L76V y I84V (Tabla 24-3). Se ha descrito que la presencia de I47V, I54M, T74P e I84V se asocia a mala respuesta y que en cambio, la presencia de la V82A reduce el impacto de las mutaciones presentes. V82A representa además un marcador para la ausencia de las anteriores (I47V, I54M, T74P e I84V). Al VIH-1, al seleccionar la V82A, le cuesta mucho más progresar hacia las otras mutaciones con lo que se asocia a tasas más elevadas de respuesta. Por tanto, la respuesta al DRV en presencia de mutaciones en la proteasa que incluyen la V82A en sujetos pretratados es mayor.

Las mutaciones más frecuentes que emergen cuando existe un fracaso a DRV, por orden de frecuencia, son: L89I/M/V, V32I, V11I, I47V/A, I54M/L, L33F e I50V. La L76V también puede aparecer y ello hace que disminuya el riesgo de que se añadan otras mutaciones para DRV, debido a que esta mutación reduce significativamente la *fitness* y viabilidad viral. L76V es una mutación que se observa en fracasos a LPV/r y puede conferir resistencia significativa a DRV/r por cuyo motivo es muy importante evitar un fracaso prolongado en individuos que reciben LPV/r.

Mutaciones en el sitio de corte de la proteasa (*gag cleavage site*)

Las mutaciones en el *cleavage site* del gen gag se seleccionan habitualmente junto con mutaciones de resistencia en la proteasa, aunque pueden aparecer también independientemente. En algunos casos estas mutaciones en gag son compensadoras y restauran la capacidad replicativa de algunos virus mutantes. Sin embargo, en otras ocasiones aumentan también el grado de resistencia de manera variable, habitualmente con escaso impacto clínico.

La presencia de la mutación A431V localizada en la posición P2 de NC-p1 se asocia con las mutaciones de resistencia en la proteasa en las posiciones 10, 24, 46, 54 y 82, mejorando la cinética de la proteasa en presencia de estas mutaciones. También se han detectado mutaciones en la posición P1' de la proteína p1/p6 y en la posición 38 (K-N) de NC asociadas a mutaciones de resistencia a los IP.

Se postula que en los fracasos virológicos bien documentados de pacientes en tratamiento con IP potenciado, en los que no se hallan mutaciones en la proteasa, existirían cambios en la

región gag que contribuirían al incremento de resistencia. Concretamente se ha observado que la mutación I437T/V en gag confiere resistencia cruzada a IPs, incluyendo DRV, y condiciona la selección de mutaciones en la proteasa frente a DRV. Por otra parte, se ha documentado que las posiciones 128 en p17/p24 ($p=0,04$) y 449 en p1/p6gag ($p=0,01$) se asocian a una peor respuesta a pautas basadas en IP/r a pesar de la ausencia de mutaciones en la proteasa.

En resumen, a medida que va aumentando el conocimiento de la influencia del gen gag sobre la respuesta a IP se reafirma su capacidad de restaurar los defectos en la capacidad replicativa del VIH-1 asociados a mutaciones en la proteasa, así como su capacidad de inducir reducciones en la actividad de los IPs con o sin mutaciones en la proteasa. No hay evidencia aún para sostener que las mutaciones en gag pueden condicionar resistencia completa a IP/r en ausencia de mutaciones en la proteasa.

MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIAS A INHIBIDORES DE LA FUSIÓN (IF)

Enfuvirtide (ENF)

Enfuvirtide es un fármaco inhibidor de la fusión del VIH con baja barrera genética para la selección de resistencia. Las mutaciones de resistencia se seleccionan rápidamente si no existe control de la replicación viral. Por tanto, en individuos muy pretratados debe evitarse el uso de ENF en «monoterapia funcional» y acompañarse de otros fármacos activos.

Las mutaciones de resistencia más frecuentes se producen entre las posiciones 36 y 45 del dominio HR1 de la gp41 (36D/S, 38A/M/E, 42D/T y 43D/S). Las combinaciones de diferentes mutaciones en dicha región causan una disminución sustancial de la sensibilidad a ENF (cambio medio en la CI_{50} de 33 a 221). Sin embargo, mutaciones puntuales pueden causar un grado medio de resistencia (cambio medio en la CI_{50} de 3,6).

Algunos estudios sugieren que cambios (mutaciones o polimorfismos) en el dominio HR2 de gp41 (S138A, N126K) y en gp120 podrían también ser importantes y afectar a la actividad antiviral de ENF o compensar la pérdida de *fitness* viral que conllevan las mutaciones en HR1.

Las mutaciones a ENF revierten rápidamente al retirar el fármaco, pero reaparecen también muy deprisa al reintroducirlo. Algunas mutaciones como N42T/S138A pueden persistir durante mucho tiempo.

RESISTENCIAS A LOS INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (II)

La integrasa del VIH-1 cataliza la fase final de la integración del ADN viral en el ADN del huésped, y se compone de 288 aminoácidos. Tiene 3 dominios funcionales: el dominio N-terminal (AA 1-50, condiciona los «dedos de zinc»), el dominio del core catalítico (AA 51-212), y el dominio C terminal (AA 213-288).

Los II son fármacos activos frente a virus salvajes o con resistencia a otras clases de ARV. Los inhibidores de la integrasa de primera generación, raltegravir (RAL) y elvitegravir (EVG), son fármacos con baja barrera genética. En cambio, los de segunda generación, dolutegravir (DTG) y bictegravir (BIC) presentan una alta barrera genética para la selección de resistencia

Raltegravir (RAL)

La selección de mutaciones de resistencia en la integrasa es muy frecuente tras el fracaso virológico a RAL, observándose en más del 80% de genotipos en este escenario. A pesar de su baja barrera al desarrollo de resistencia (1-2 mutaciones), su emergencia se ve dificultada por la elevada actividad del fármaco.

Se han descrito tres vías principales de selección de mutaciones de resistencia tras el fracaso virológico a RAL: la mutación N155H (aproximadamente 40% de casos); Q148H/R/K (28-30%); y Y143R (7%). Aunque estas mutaciones tienen un impacto importante sobre la *fitness* viral, si se mantiene la presión de RAL pueden aparecer nuevas mutaciones accesorias que incrementan el grado de resistencia y compensan la pérdida de capacidad replicativa. En general, N155H se acompaña de L74M, E92Q, E97A; Q148 H/K/R de E138K, G140A/S; Y143R/C de E157Q, T66A, E92Q.

Cualquier combinación de mutaciones en presencia de Q148H/R/K condiciona resistencia de alto grado a RAL.

Existe un elevado grado de resistencia cruzada entre RAL y EVG.

La detección precoz del fracaso virológico a RAL y su retirada es crucial para evitar la acumulación de mutaciones, lo que podría preservar, en algunos casos, la actividad de INI de 2ª generación).

Elvitegravir (ELV)

Las tasas de selección de resistencia tras fracaso virológico a EVG son similares a las de RAL a pesar de su combinación con el potenciador. Las mutaciones seleccionadas de forma más frecuente son E92Q, T66I/A/K, E138K, S147G, Q148R/H/K y N155H, siendo Q148 R/H/K, N155H, E92Q y T66I las que confieren mayor grado de resistencia. De igual manera que con RAL, el mantenimiento de la presión de EVG favorece la selección de mutaciones compensatorias que incrementan el grado de resistencia y compensan la pérdida de *fitness* viral, como E138A/K, G140C/S o S147G.

En los ensayos clínicos en sujetos *naïves*, las mutaciones que se detectaron con mayor frecuencia fueron E92Q, Q148R, N155H y T66I mientras que en individuos multitratados con resistencia a otras clases de ARV, las mutaciones más observadas tras el fracaso a EVG son T66I/A, E92Q, Q148R/H, N155H y T94A.

Existe resistencia cruzada entre EVG y RAL cuando ésta se desarrolla a través de las vías N155H y Q148K/R/KH, y en especial la combinación Q148/G140 confiere un alto grado de resistencia a EVG. Sin embargo, las mutaciones Y143R/C/H no confieren, por sí mismas, resistencia a EVG.

De igual manera, las mutaciones T66I/A E92G en solitario, no tienen impacto en la resistencia a RAL. Sin embargo, dada la similitud en los perfiles de resistencia, no se recomienda el uso EVG tras fracaso a RAL y viceversa.

Dolutegravir (DTG)

DTG es un inhibidor de la integrasa de segunda generación con una alta barrera para la selección de resistencias. Por un lado, ninguna mutación en la integrasa, por sí sola, confiere resistencia de alto nivel a DTG (alta barrera genética). Además, la potente actividad antiviral (a concentraciones nanomolares), larga vida media (14 horas) y lenta disociación del complejo de la integrasa contribuyen a dificultar la selección de mutaciones de resistencia.

Las mutaciones seleccionadas por cepas VIH-1 «salvajes» expuestas a DTG *in vitro*, son R263K (G118R en subtipos C) y menos frecuentemente S153F, S153Y, L101I/S153F, T124A/S153Y, y L101I/T124A/S153F. Confieren bajo nivel resistencia a DTG, y reducen de forma marcada la capacidad replicativa viral.

La mutación R263K se asocia a un severo defecto de *fitness* viral y de la actividad de la transferencia de las hebras en la integrasa. Solo induce resistencia de bajo nivel a DTG (*fold change* 2,3) y además es infrecuente la aparición de mutaciones secundarias que restauren el defecto de la capacidad replicativa e incrementen la resistencia.

DTG mantiene actividad *in vitro* frente a variantes con una mutación de resistencia a RAL o EVG así como algunas combinaciones mutaciones como E92Q, Y143C/R, o N155H con otras mutaciones secundarias. Solo la asociación de una mutación en la posición 148 con otras mutaciones secundarias confiere resistencia significativa a DTG.

En ensayos clínicos fase 2 y fase 3 que han evaluado DTG en combinación con 2 ITAN o con 3TC en individuos *naïves* al TAR, la selección de mutaciones de resistencia en la integrasa o la transcriptasa inversa fue nula en el caso de DTG+2ITAN y excepcional con DTG+3TC (2 casos: R263K en integrasa y M184V en TI).

En el ensayo clínico SAILING, en individuos con resistencia a al menos 2 clases de ARV pero *naïves* a INI, se observó la selección de R263K en un paciente, y N155H en otros dos.

En los ensayos clínicos VIKING, en individuos con fracaso a INI de primera generación, se observó que una mutación en la posición 148 junto con al menos otras 2 mutaciones –especialmente en posición 140- es el principal predictor de respuesta a DTG.

Por otro lado, las mutaciones R263K, G118R o H51Y parecen limitar la capacidad de desarrollo de resistencia frente a lamivudina o nevirapina, así como la diversidad genética en env/gp160.

Bictegravir (BIC)

BIC es un inhibidor de la integrasa de segunda generación de características moleculares parecidas a DTG. Igual que DTG tiene alta potencia antiviral con actividad a concentración nanomolar y su vida media plasmática y tiempo de unión al intasoma son más prolongados que los de DTG.

Tabla 24-3. Clasificación ponderada de las mutaciones a darunavir según cambio en IC₅₀ *in vitro*

<i>Veces que se incrementa la IC₅₀ respecto a WT (fold-change)</i>	<i>Mutaciones</i>
>4	50V
3-4	54M, 76V, 84V
2-3	32I, 33F, 47V, 74P*
<2	11I, 54L, 89V

Notas: *en algunos estudios, la mutación 74P se asocia a un *fold-change* comparable al de I50V. No obstante, esta clasificación en absoluto es definitiva y, de hecho, no se correlaciona con exactitud con la puntuación que se otorga a cada mutación en la base de datos de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu/>).

El perfil de resistencia de BIC muestra similitud con DTG. Las mutaciones seleccionadas *in vitro* son R263K±M50I o S153F/Y, que tienen un bajo impacto en la resistencia a BIC. BIC mantiene actividad *in vitro* frente a variantes con una mutación de resistencia a RAL y EVG. Frente a algunas variantes con mutaciones únicas (E92Q) o dobles (E138K/Q148R, G140S/Q148R, E92Q/N155H y Q148R/N155H), la Cl₅₀ de BIC es menor que la de DTG pero se desconoce el significado clínico de esta posible mayor actividad *in vitro* de BIC. La combinación E92Q/G140E confiere alto nivel de resistencia a BIC, igual que al resto de INI, si bien su elevado impacto sobre la capacidad replicativa hace poco probable la viabilidad viral.

BIC se encuentra actualmente comercializado únicamente en coformulación con FTC y TAF. En los ensayos clínicos fase 3 que han evaluado la eficacia de BIC/FTC/TAF en individuos *naïves* no se ha documentado selección de resistencia en la integrasa ni en la transcriptasa inversa. En los ensayos clínicos que han evaluado BIC/FTC/TAF en individuos pre-tratados con CV suprimida, la selección de resistencia ha sido excepcional mostrando incluso en el caso de individuos con mutaciones de resistencia archivadas a 3TC/FTC (M184I/V) o tenofovir (K65R).

No existen estudios que hayan evaluado BIC en pautas de rescate tras FV con otros INI. Para su uso clínico, con la información actualmente disponible, el perfil de resistencias de bictegravir y dolutegravir deben considerarse superponibles.

Cabotegravir (CAB)

Cabotegravir es un fármaco análogo de DTG. Las mutaciones seleccionadas por CAB *in vitro* fueron H51Y, L74M, E138K, G140S, S147G, Q148K/R, S153A/Y/F, G163R y R263K.

Los estudios clínicos con CAB se han desarrollado principalmente en su formulación *long-acting* y en combinación con rilpivirina administrados por vía intramuscular cada 4 u 8 semanas. Aunque solo aproximadamente el 1% de individuos presentaron fracaso virológico en los ensayos clínicos fase 2 y fase 3 con CAB+RPV *long-acting* la selección de resistencia de alto nivel CAB fue frecuente en estos casos (Q148R, G140R o las combinaciones Q148R+N155H, E138E/K+Q148R+N155N/H). La selección de resistencias a CAB y RPV aparece con el doble de

frecuencia con la pauta administrada cada 8 semanas que cada 4 semanas y se asocia a subtipo A de VIH y presencia archivada de mutaciones frente a ITINN. Con la información disponible se considera que CAB tiene barrera genética a las resistencias menor que DTG y BIC, pero mayor que RAL y EVG.

RESISTENCIAS A LOS ANTAGONISTAS DEL CORRECEPTOR CCR5

Maraviroc (MRV)

El VIH se puede hacer resistente a los antagonistas de los receptores CCR5 a través de dos mecanismos distintos. El más frecuente consiste en la aparición de mutaciones que permitan el cambio de utilización del correceptor de entrada hacia CXCR4. La mayoría de estos cambios de tropismo no se seleccionan durante el fracaso, sino que ya preexistían previamente a nivel minoritario y evolucionan hasta convertirse en la población dominante debido a la supresión virológica incompleta en presencia de un fármaco antagonistas de CCR5. Esta es la principal causa de fracaso al fármaco.

Las técnicas genotípicas o fenotípicas disponible actualmente poseen una elevada sensibilidad y permiten a detección de variantes con tropismo dual o CXCR4 y optimizar la eficacia de MRV. El segundo mecanismo de resistencia (menos frecuente) consiste en la aparición de mutaciones en la gp120 (básicamente en el asa V3, pero también en V1/V2, C4 y otras) que no impliquen un cambio de tropismo y permiten al virus unirse al coreceptor CCR5 a pesar de estar ocupado por MRV (inhibición alostérica). La base del asa V3 suele permanecer intacta, agrupándose las mutaciones en el tronco o la punta del asa, donde las mutaciones en posiciones 316 y 323 (A316T y I323V) son los que parecen tener mayor relevancia en la resistencia. La resistencia intrínseca a MRV en individuos con tropismo CCR5 sin exposición ni fracaso previo al fármaco es excepcional tanto en subtipos B como no B.

Dado que la selección de mutaciones de resistencia se produce en regiones diferentes, no hay resistencia cruzada entre MVC y ENF.

INHIBIDORES DEL ACOPLAMIENTO

Fostemsavir (profármaco del metabolito activo temsavir), es el primer inhibidor directo de la unión de la glicoproteína de envoltura gp120 del VIH-1 al receptor CD4. Temsavir se une a gp120 cerca de su sitio de unión al receptor CD4 impidiendo el acoplamiento y posterior entrada del VIH-1 a las células humanas. Carece de resistencia cruzada con ningún otro antiretroviral, incluyendo otros inhibidores de la entrada como ENF, MRV o ibalizumab. Algunos subtipos de VIH pueden tener polimorfismos asociados con menor respuesta a fostemsavir.

Fostemsavir se considera un fármaco de baja barrera genética pues una sola mutación puede ser suficiente para conferir resistencia de alto nivel. Los estudios *in vitro* y ensayos clínicos fase

II y fase III han mostrado que la resistencia a fostemsavir está condicionada fundamentalmente por mutaciones en 4 posiciones de gp120 (S375H/I/N/M/T, M426L/P, M434I/K, y M475I). La presencia de forma natural de polimorfismos en gp120 no se ha asociado con un mayor riesgo de fracaso del fármaco y resistencia, excepto en algunos subtipos.

El subtipo recombinante CRF01_AE es portador de forma natural de las sustituciones S375H y M475I y se ha observado una respuesta menor a fostemsavir por lo que no se recomienda su uso. No obstante, la predicción de actividad frente a otros subtipos no B esta limitada por el escaso número de muestras analizadas.

En el ensayo clínico fase 3 que ha evaluado la eficacia de fostemsavir en escenario de rescate se detectaron mutaciones de resistencia a fostemsavir en 20 de 47 individuos con FV a los que se pudo realizar estudio de resistencia, siendo las mutaciones más frecuentes S375N y M426L. Las mutaciones M426L y M434K parecen tener un mayor impacto en la susceptibilidad a fostemsavir.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Ibalizumab (TMB-355)

Ibalizumab (TMB-355) es el primer anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento antiretroviral. Es una IgG4 humanizada (derivada de un anticuerpo de ratón) que se une al segundo dominio extracelular del receptor CD4 de las células humanas (sitio de unión distinto al de las moléculas del complejo de histocompatibilidad de clase II). La unión de ibalizumab al receptor CD4 evita los cambios conformacionales de complejo CD4-gp120 y secundariamente inhibe la interacción de gp120 con el co-receptor CCR5 o CXCR4 así como el reordenamiento de gp41 impidiendo la fusión y entrada del VIH al linfocito CD4.

No existe resistencia cruzada con ninguna otra clase de antiretrovirales y mantiene su actividad independientemente del tropismo CCR5 o CXCR4.

La resistencia a Ibalizumab se produce por pérdida de potenciales sitios glicosilación ligada a N en el bucle V5 de gp120.

En los ensayos clínicos no se ha detectado el desarrollo de anticuerpos anti-ibalizumab. En el ensayo clínico fase 3 que evaluó la eficacia de ibalizumab en el escenario de rescate, se documentó una reducción de la sensibilidad a ibalizumab respecto al basal en 9 de 10 individuos con FV, lo que significa una baja barrera genética para la resistencia.

HIPERSUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

La verdadera hipersusceptibilidad a un fármaco se define *in vitro* como un descenso de la IC_{50} por debajo del valor de referencia en una cepa salvaje, esto es, un *fold change* <1.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos

Las mutaciones K65R, que aparece cuando existe un fracaso virológico en presencia de tenofovir (TDF, TAF) y más raramente con ddl y ABV; 74V, asociada fracasos a ddl y ABV; M184V, asociada al fracaso con 3TC/FTC; y Y181C, que aparece fundamentalmente tras el fracaso a NVP (fracasos a NVP y EFV) incrementan la sensibilidad a AZT. En ausencia de otras mutaciones que confieran resistencia pueden causar hipersusceptibilidad y revertir resistencias de bajo grado causadas por TAMs.

De igual manera, la mutación M184V y las mutaciones asociadas a resistencia a ITINN Y181C y H208Y confieren hipersusceptibilidad a tenofovir (TDF, TAF).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Virus resistentes a los ITIAN pueden mostrar hipersusceptibilidad fenotípica a los ITINN. Existen estudios que muestran un posible beneficio clínico en aquellos pacientes que no responden a regímenes con ITIAN y que muestran hipersusceptibilidad cuando cambian a un régimen que contiene ITINAN. No obstante, se requieren más estudios clínicos para conocer el efecto real de este fenómeno.

Se ha descrito que las mutaciones M41L, 210W y T215Y/F (TAMs) en la TI, que confieren resistencia a AZT, d4T y resistencia cruzada a otros ITIAN, pueden asociarse a hipersusceptibilidad a EFV en función de la combinación con otras mutaciones. Las mutaciones D67N y H208Y podrían contribuir también a este fenómeno.

Inhibidores de la proteasa

Hay estudios que sugieren que ciertas mutaciones asociadas a resistencia a algunos IP pueden provocar un incremento en la susceptibilidad fenotípica a otros IP. En algunos casos se ha demostrado un incremento en la clínica. La mutación I50L que aparece en fracasos a ATV produce hipersusceptibilidad a APV, IDV, DRV, LPV, NFV, SQV y TPV.

Las mutaciones siguientes se asocian a un incremento de respuesta a TPV (de mayor a menor impacto): I54L, I50L/V, L24I y L76V.

Las mutaciones I50L y N88S seleccionadas tras fracaso a ATV, y otras como D30N, seleccionada por NFV incrementan la susceptibilidad a DRV. El caso de N88S es la mutación de la que se dispone de datos más sólidos en este sentido. Por otro lado, se ha observado una mayor respuesta a DRV en presencia de la mutación V82A con *fold change* medios menores.

Otras mutaciones principales de resistencia IP se han asociado también con un aumento de la susceptibilidad a otros IP: D30N, G48V y F53L/W/Y.

MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LA DETERMINACIÓN DE RESISTENCIAS DEL VIH A LOS ANTIRRETROVIRALES

Se ha demostrado que la información que aportan los tests de resistencia genotípica tiene un beneficio en la respuesta virológica en el momento de cambio del tratamiento antirretroviral.

Técnicas genotípicas

La secuencia específica de nucleótidos que determinan los genes del VIH-1 constituye el genotipo viral. Las técnicas genotípicas se utilizan para determinar cualquier mutación en el genoma del VIH que resulte en un cambio en la secuencia de las proteínas virales (p. ej. TI o proteasa). La mayoría de las técnicas actuales incluyen, durante su realización, la retrotranscripción y amplificación de una región de un gen o bien de un gen completo mediante PCR (*polymerase chain reaction*). La PCR amplifica el material genético y permite obtener gran cantidad del fragmento o gen de interés necesario para su análisis.

Secuenciación del ADN

La secuenciación del ADN proporciona información de todos los nucleótidos de la región secuenciada.

Secuenciación cíclica mediante didesoxinucleótidos (Método de Sanger). La secuenciación del ADN mediante equipos automáticos es ampliamente empleada para la determinación de resistencias. Este método se basa en la detección de fluorescencia de cadenas de ADN marcadas en los extremos 3'-OH con didesoxinucleótidos biotinilados secuenciadas mediante técnicas de electroforesis. Los productos secuenciados se detectan con cebadores o didesoxinucleótidos marcados durante la síntesis de la cadena de ADN.

Detección de mutaciones puntuales. Amplificación por PCR mediante el uso de cebadores específicos o PCR selectiva. Esta técnica se utiliza cuando previamente se tienen bien identificados los codones que confieren resistencia a un fármaco específico. Consiste en diseñar cebadores (*primers*) que hibridan específicamente durante la reacción de extensión de la PCR en el extremo 3'-OH de las variantes virales *wild-type* o mutante de los codones específicos que se han de analizar. Este procedimiento permite el análisis de un amplio número de muestras. Sin embargo, esta técnica es limitada, ya que no puede analizar al mismo tiempo varios codones que tienen la posibilidad de mutar y ofrecer resistencias múltiples a uno o diferentes fármacos.

Hibridación diferencial (point mutation assay). Este método se basa esencialmente en la extensión de un iniciador o cebador unido a un soporte sólido. En las reacciones de extensión, un didesoxinucleótido marcado con ³⁵S o biotina se une a la cadena de ADN que se está sintetizando en el extremo 3'-OH en frente del nucleótido que puede conferir resistencia o no a un fár-

maco específico. La información semicuantitativa se obtiene midiendo la cantidad de fluorescencia o radiación emitida por los genotipos *wild-type* o mutantes.

A diferencia de los métodos anteriores, los cuales no podían cuantificar pequeñas cantidades de virus mutantes, los actuales permiten el análisis de muestras donde existen poblaciones minoritarias de especies virales en un mismo individuo.

Técnicas fenotípicas

Los métodos fenotípicos miden la capacidad que tiene el virus de replicar frente a diferentes concentraciones de un determinado fármaco.

Método de sensibilidad del virus en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP)

El método clásico para la determinación de la sensibilidad del virus a determinado fármaco está basado en la utilización de CMSP, a partir de las cuales se valora las resistencias de la población proviral. La sensibilidad a un fármaco se determina añadiendo una concentración estándar de virus obtenidos a partir de células del paciente a células de donante seronegativo en presencia de concentraciones crecientes del fármaco. La producción de virus en presencia de las diferentes concentraciones de fármaco se mide cuantificando la producción de antígeno p24 o la actividad de la TI. Esta técnica no se realiza de rutina asistencial, aunque puede realizarse con facilidad contactando con laboratorios especializados. No existen aún ensayos clínicos que confirmen su validación en la respuesta a un tratamiento de rescate.

Técnica de los virus recombinantes

Este método se basa en la generación de virus recombinantes mediante recombinación homóloga. Los virus recombinantes incluyen una región de un gen o bien el gen completo del paciente y un clon que carece del gen que se ha amplificado del paciente. Estas regiones genómicas o genes pueden aislarse a partir de plasma o CMSP del paciente. El análisis de sensibilidad se puede realizar mediante ensayos de reducción de placas, medición de la luciferasa o ensayos de detección de muerte celular.

Existen compañías que ofrecen la posibilidad de realizar análisis de resistencias fenotípicas basados en la técnica de los virus recombinantes. A continuación se describen los dos métodos disponibles comercialmente:

PhenoSense™ HIV (Monogram-Bioscience)

Este método comercializado por ViroLogic, Inc. también utiliza la técnica de los virus recombinantes. Esta técnica difiere de la anterior en que el vector viral contiene un gen indicador marcado con luciferasa. Dicho gen se halla en una región deleccionada del gen de la envoltura. En esta técnica, sólo se establece un ciclo de replicación para el análisis de sensibilidad a los dife-

Tabla 24-4. Ventajas y limitaciones de los ensayos de resistencia genotípicos y fenotípicos

	<i>Genotípicos</i>	<i>Fenotípicos</i>
Ventajas	Más rápido Menos caro Tecnología simple, disponible en la mayoría de laboratorios VIH Permite la detección de mutaciones emergentes antes de que se desarrolle resistencia fenotípica plena Detecta mezclas de alelos	Medida directa de susceptibilidad Medida directa de resistencia cruzada Determina el efecto neto de todas las mutaciones contenidas en el inserto analizado Interpretación directa Capacidad para medir tropismo viral y replicación en paralelo
Limitaciones	Medida indirecta de resistencia fenotípica No evalúa el efecto de mutaciones no descritas o desconocidas No son útiles para CV <200-500 copias/mL Sensibilidad limitada para detectar variantes minoritarias Dificultad en detectar subtipos no-B en algunos casos Requieren interpretación por expertos	Más lentitud en obtener resultados Disponibilidad limitada debido a complejidad técnica y coste Requiere de puntos de corte fenotípico con relevancia clínica Falta de estandarización de puntos de corte entre distintos tests Determina el fenotipo de una sola variante de la <i>cuasiespecie</i> (la más frecuente)

rentes fármacos y el grado de resistencia se mide comparando la actividad de la luciferasa en presencia o ausencia de fármaco. Los virus sensibles producen bajos niveles de actividad de la luciferasa en presencia de inhibidores de la TI y/o proteasa mientras que virus resistentes producen niveles más altos de luciferasa.

Los resultados se obtienen en 14 días. Este método puede detectar subpoblaciones virales que representen un porcentaje superior al 10 % de la población total. Se recomienda realizar este test en muestras con valores de carga viral superior a las 500 copias/ml.

La interpretación de los resultados procedentes de los tests de resistencias fenotípicas viene limitada por los escasos datos disponibles acerca de la correlación entre el grado de resistencia *in vitro* y la actividad de un determinado fármaco *in vivo*. Las compañías Virco y Monogram Bioscience han redefinido recientemente nuevos valores umbral (*cut-offs*) clínicos que se correlacionan más estrechamente con la actividad antirretroviral de un fármaco. Estos valores umbral son las Cl_{50} a partir de las cuales se considerará a la población viral resistente a los fármacos antirretrovirales. Los nuevos valores umbral revelan una incidencia de la resistencia más elevada y realista de la que se había descrito anteriormente.

Tabla 24-5. Tests de Resistencia genotípicos y fenotípicos comerciales

Test	Genes amplificados	CV mínima	Muestra	Comentarios
GENOTÍPICOS				
Genosure MG	PR / RT	500 c/mL	Plasma	
Genosure PRIme	PR / RT / IN	500 c/mL	Plasma	
Geneseq Integrase	IN	500 c/mL	Plasma	
Geneseq Entry	ENV (gp160)	500 c/mL	Plasma	
Genosure Archive	PR / RT / IN	Cualquiera	PBMC	
Trofile	V3	500 c/mL	Plasma	
Trofile DNA	V3	Cualquiera	PBMC	
FENOTÍPICOS				
Phenosense HIV	PR + Gag cleavage sites p7/p1/p6 / RT	500 c/mL	Plasma	Amplicon continuo. Incluye mutaciones en gag, que pueden modular susceptibilidad a IPs
Phenosense Entry	ENV (gp160)	500 c/mL	Plasma	Determina resistencia a enfuvirtide, antagonistas del CCR5 e inhibidores del <i>attachment</i> La susceptibilidad a los fármacos se expresa como porcentaje de inhibición máxima
Phenosense integrase	IN	500 c/mL	Plasma	

Técnicas de detección de variantes minoritarias

La tabla 24-6 resume las principales técnicas para detectar variantes VIH minoritarias resistentes a los antirretrovirales.

La progresiva simplificación y abaratamiento de las técnicas de ultrasecuenciación está favoreciendo su implantación rutinaria en la práctica clínica. Habitualmente se informa como relevante clínicamente el aislamiento de mutantes en 10-20% de la población viral.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1 infected patients with virological failure. Clin Infect Dis. 2010; 50: 872- 881

2. Paredes R, Lalama C, Ribaud H, Schackman B, Shikuma C, Giguél F W, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence and risk of antiretroviral treatment failure. *Clin Infect Dis*. 2010; 201: 662-671
3. Clotet B, Menéndez-Arias L, Schapiro JM, Kuritzkes D, Burger D, Rockstroh J, Soriano V, Telenti A, Brun-Vezinet F, Geretti AM, Boucher CA, Richman DD (Ed). The HIV & Hepatitis & Drug resistance and pharmacokinetics guide. Edited by: Fundació Lluita contra la SIDA (www.fl sida.org). 18th Edition, 2019.
4. Christian Pou, Marc Noguera-Julian, Susana Pérez-Álvarez, Federico García, Rafael Delgado, David Dalmau, et al. Improved Prediction of Salvage Antiretroviral Therapy Outcomes Using Ultrasensitive HIV-1 Drug Resistance Testing. *Clin Infect Dis* 2014; 59(4):578-588
5. M Cevik, C Orkin, P Sax. Emergent Resistance to Dolutegravir Among INSTI Naive Patients on First-line or Second-line Antiretroviral Therapy: A Review of Published Cases. *OFID* 2022.
6. Llibre JM, Pulido F, García F et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015; 17:56-64.
7. N Stella-Ascariz, JR Arribas, R Paredes, JZ Li. The Role of HIV-1 Drug-Resistant Minority Variants in Treatment Failure. *J Infect Dis* 2017; 216(S9):S847-50.
8. JM Llibre, H Alvarez, M Izusqui. Clinical impact of virological failure and resistance analysis definitions used in pivotal clinical trials of initial antiretroviral treatment: a systematic analysis. *AIDS Rev* 2018; 20:158.170
9. Soo-Yon Rhee, Philip L. Tzou and Robert W. Shafer. Temporal Trends in HIV-1 Mutations Used for the Surveillance of Transmitted Drug Resistance. *Viruses* 2021; 13:87

Tabla 24-6. Principales técnicas para detectar variantes VIH minoritarias

	<i>Clonaje</i>	<i>Secuenciación de Genomas Individuales</i>	<i>PCR específica de alelo</i>	<i>Secuenciación paralela específica de alelo</i>	<i>LigAmp</i>	<i>Secuenciación ultrasensible</i>
Principio	Análisis de unidades formadoras de colonias con clones individuales	Secuenciación masiva de moléculas únicas de genomas virales	Amplificación diferencial de mutantes vs WT en condiciones de PCR en tiempo real	Secuenciación alélica de bases únicas en colonias fijadas en una superficie de acrilamida	Unión dependiente de molde de 2 cebadores y cuantificación mediante PCR cuantitativa	Secuenciación en superficie sólida microfluidica masiva en paralelo de moléculas únicas
Sensibilidad	> 10%	2%	0,003 - 0,4%	0,1%	0,1%	2%
# mutaciones interrogadas	Múltiple	Múltiple	1	1 por ciclo (hasta 22 ciclos)	1	300-400 pb
Linkage de mutaciones	Sí	Sí s	No	Sí	No	No
Intensidad de trabajo	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑
Coste	↑	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑
Ventajas	Experiencia, VPP	Permite <i>linkage</i> de mutaciones	S, VPP, VPN , Barata	S , Permite <i>linkage</i> de mutaciones	Mismos que PCR específica de alelo, mayor especificidad	S, NPV , Rapidez de resultados
Inconvenientes	S , VPN	Coste, tiempo y esfuerzo	Solo 1 alelo por reacción, Sp , afectada por polimorfismos	Coste y esfuerzo	Mismos que PCR específica de alelo,	Require soporte bioinformático, Sp

Notas: S: Sensibilidad ; Sp: Especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Capítulo 25

Manejo clínico y tratamiento antirretroviral en la mujer

Berta Torres, Juan Ambrosioni, José M^a Miró

Epidemiología de la infección en la mujer
Características diferenciales de la infección por VIH en la mujer
Mujer en edad fértil, anticoncepción y posibilidad de embarazo
Mujer en menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo

Aspectos diferenciales del tratamiento antirretroviral y PrEP en la mujer
Prevención de cánceres prevalentes en la mujer: cérvix y mama
Osteoporosis
Aspectos psicológicos y sociales
Conclusiones

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN EN LA MUJER

Se estima en aproximadamente 38 millones las personas infectadas por el VIH en el mundo de las cuales aproximadamente la mitad son mujeres, la mayoría de ellas en África subsahariana. Las mujeres continúan representando un porcentaje desproporcionado de nuevas infecciones por VIH entre adultos (mayores de 15 años) en África subsahariana. En el 2020, las adolescentes y mujeres jóvenes (15-24 años) representaron el 25% de las nuevas infecciones, a pesar de ser solamente el 10% de la población. Sin embargo, a pesar de observarse una cifra mayor de nuevas infecciones en mujeres, las reducciones en mortalidad por VIH/SIDA son también mayores entre las mujeres que entre los hombres. Esta reducción de mortalidad en mujeres es particularmente notable en el África subsahariana y refleja una mayor cobertura de tratamiento antirretroviral entre ellas en esta región.

En Europa occidental y central, en cambio, dado que la principal vía de transmisión es el sexo entre hombres, la proporción de mujeres es muy inferior. En España, por ejemplo, alrededor de un 15% de los nuevos diagnósticos se dan en mujeres, de las cuales la gran mayoría adquiere la infección por vía sexual (Tabla 25-1).

Tabla 25-1. Epidemiología de la infección por VIH en la mujer

	Total	Mujeres	%
Personas infectadas por VIH en el mundo	38 millones	20,5 millones	54%
Personas infectadas por VIH en Europa	2,3 millones ¹	0,7 millones	30%
Personas infectadas por VIH en España	150 000	35000	20-25%

Nota: ¹El ratio hombre mujer para Europa es 2,3 (1,5 en Europa del Este, 3,1 en Europa occidental y 5,9 en Europa central)

Esta distribución asimétrica de la proporción de mujeres infectadas en distintas áreas geográficas impacta también en aspectos de investigación. En efecto, solo un 20% de los participantes en estudios clínicos relacionados con el VIH que se realizan en USA y Europa son mujeres, limitando a veces en forma notable la extrapolación de los resultados a las mujeres en general.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LA MUJER

Una serie de características diferenciales genéticas, hormonales, de composición corporal y aspectos sociales en las mujeres son de relevancia en lo que respecta a la transmisión del VIH, la farmacocinética de los antiretrovirales y el acceso y retención en la cadena de cuidados.

El riesgo de seroconversión del VIH por acto heterosexual se estima que es aproximadamente dos veces mayor para las mujeres en comparación con la pareja masculina, con múltiples factores contribuyentes. Las características únicas del tracto genital femenino en comparación con la del pene confieren diferencias en el riesgo de transmisión. La inflamación en la mucosa cervicovaginal reduce la barrera contra la infección por VIH, y tanto el microbioma vaginal en sí como las infecciones de transmisión sexual son determinantes importantes de los niveles de inflamación local.

Las mujeres presentan cargas virales menores en las etapas tempranas de la infección y una mayor activación mediada por los linfocitos CD8. Sin embargo, no existen diferencias entre sexos en la progresión de la enfermedad, como tampoco en alcanzar la supresión virológica con el TAR. Sin embargo, las diferencias en peso corporal entre hombres y mujeres, así como la distribución grasa y muscular pueden condicionar diferencias en la farmacocinética de los fármacos antirretrovirales, y en algunos casos explicar tasas de tolerancia peores que las observadas en pacientes de sexo masculino. Aspectos específicos a considerar de la infección VIH en la mujer en las diferentes fases de la vida pueden verse en la tabla 25-2.

Tabla 25-2. Etapas de la vida en la mujer y aspectos a valorar

Edad Fértil (15-45 años)	Deseo gestacional Anticoncepción Inicio del cribado de cáncer de cérvix
Climaterio y menopausia (45-55 años)	Riesgo de menopausia prematura Valorar tratamiento hormonal sustitutivo Establecer riesgo de osteoporosis
Periodo postmenopausia (> 50 años)	Cribado cáncer de mama Riesgo de osteoporosis

MUJER EN EDAD FÉRTIL, ANTICONCEPCIÓN Y POSIBILIDAD DE EMBARAZO

En todas aquellas mujeres VIH positivas en edad fértil (edad 15-49 años) se debería discutir durante la consulta médica el deseo gestacional y las opciones de tratamiento anticonceptivo, además de valorar otros aspectos de salud, como los controles ginecológicos regulares, que suelen recomendarse de manera más frecuente que en la población general, o la actualización del calendario vacunal con la vacunación para virus papiloma humano.

Respecto al deseo gestacional, siempre que sea posible, el embarazo se debería planificar para escoger la pauta de TAR más adecuada o bien revisar el tratamiento que ya toma la paciente, y reforzar la adherencia en este periodo con el objetivo que la carga viral esté por debajo del límite de detección desde el momento de la concepción, durante toda la gestación y hasta el parto. Hay un capítulo en este libro dedicado a VIH y reproducción donde se desarrolla con más detalle este tema y donde se publican las tablas de recomendaciones preferentes para el inicio del TAR en el embarazo (capítulo 30).

Se deben plantear las diferentes opciones de concepción (concepción natural, inseminación asistida, capítulo 30), valorando el estado serológico de la pareja.

En el caso de un diagnóstico de VIH en el cribado del primer trimestre de embarazo se deberá referir de manera preferente a la paciente a un especialista de VIH e iniciar lo antes posible el tratamiento antirretroviral. si el diagnóstico se realiza en una gestación avanzada (tercer trimestre) está especialmente indicado el uso de inhibidores de la integrasa en la pauta para reducir más rápidamente la carga viral.

Igualmente, en todas aquellas mujeres en edad fértil que no tengan deseo gestacional pero que no usen un método anticonceptivo eficaz, se debe prescribir una pauta antirretroviral libre de fármacos teratogénicos.

En relación a los métodos anticonceptivos, se deben plantear las diferentes opciones. El tratamiento hormonal no está contraindicado con el tratamiento antirretroviral, sin embargo,

hay que tener en cuenta las interacciones con algunos fármacos. En líneas generales aquellas pautas basadas en efavirenz (EFV) pueden disminuir la efectividad del tratamiento hormonal sistémico mediante el aumento en su metabolismo. En el caso de algunos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir y el tratamiento hormonal combinado (estrógenos y progestágenos), ya sea en comprimidos orales, parche transdérmico o anillo vaginal, se puede producir una disminución del etinilestradiol y a la vez aumentar el progestágeno, por ello se recomienda en aquellas mujeres con IP/r, que usen una combinación con al menos 30 microgramos de etinilestradiol para asegurar la eficacia del tratamiento contraceptivo. Lo mismo ocurre con el cobicistat cuando se combina con IPs o elvitegravir. En relación a los inhibidores de la integrasa raltegravir, dolutegravir y bictegravir, no se esperan interacciones relevantes y es seguro combinarlos con anticonceptivos hormonales combinados.

En caso de tratamiento local mediante un dispositivo intrauterino (DIU) con levonorgestrel (Mirena®) no se darían dichas interacciones por ser el efecto a nivel local, y no sistémico. Por la complejidad de las interacciones se recomienda consultar siempre una base de datos al respecto y plantearse la opción mas segura a la vez que deseada por la mujer. Existen otros métodos anticonceptivos no basados en hormonas que también deben considerarse en la evaluación de la paciente.

En el caso de necesitarse contracepción de emergencia con levonorgestrel, el único antirretroviral con el que se debería tener precaución es con efavirenz, que podría disminuir la eficacia de la dosis estándar, debiendo aumentarla hasta 3 gramos en dosis única en este caso. El resto de interacciones con los demás antirretrovirales no se considera clínicamente relevante.

MUJER EN MENOPAUSIA Y TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

La menopausia se define como el período de amenorrea de al menos 12 meses consecutivos, y que típicamente ocurre hacia los 50 años, de media. Se define como menopausia precoz la que acontece entre los 40 y los 45 años y menopausia prematura si ocurre antes de los 40 años de edad. A pesar de que los datos en la literatura son contradictorios, varios estudios reportan que las mujeres VIH positivas presentan la menopausia a una edad menor que la mediana, y en estudios realzados en Estados unidos, hasta un 35% de mujeres VIH positivas reportaron una menopausia precoz. Las limitaciones de algunos de estos estudios fueron el número pequeño de pacientes que se incluyó, la no presencia de un grupo control en alguno de ellos y que no se usó una confirmación bioquímica para definir fallo ovárico.

Dejando a un lado la edad de presentación, no se ha observado en los estudios una peor respuesta al tratamiento antirretroviral o una peor recuperación de CD4 al iniciar el tratamiento en este periodo, aunque si una relación entre edad más temprana de desarrollo de menopausia con un recuento de $CD4 < 200 \text{ células}/\mu\text{L}$.

En este periodo la mujer experimenta un aumento del riesgo cardiovascular, hipertensión, diabetes y disminución de la densidad mineral ósea.

El tratamiento hormonal en la menopausia es el tratamiento más efectivo para tratar los síntomas vasomotores (sofocos) y la sequedad vaginal, y ha demostrado prevenir la osteoporosis y las fracturas óseas. Sin embargo, el tratamiento se debe iniciar en los 10 primeros años después de la menopausia y, en el caso en que se inicie después de los 60 años, hay que valorar cada caso en individual, ya que es entonces cuando los riesgos superan los beneficios y donde se ha descrito un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares bajo el tratamiento hormonal.

Estas recomendaciones generales aplicarían también a las mujeres VIH. La evidencia de beneficio para prevención de fracturas es con la dosis estándar de estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona oral. Hay evidencia de prevención de disminución de masa ósea para dosis más bajas que la estándar en estrógeno equino conjugado, con 17- β estradiol y con parche de 17- β estradiol. Tal y como se comentó en el apartado de anticoncepción oral, habrá que revisar el tratamiento antirretroviral de la mujer VIH para adecuarlo a las potenciales interacciones.

ASPECTOS DIFERENCIALES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y PrEP EN LA MUJER

Aunque los esquemas antiretrovirales recomendados en mujeres son los mismos que en hombres, algunos aspectos específicos deben ser tenidos en cuenta, como se comentara previamente, tales como el deseo de embarazo, el método anticonceptivo utilizado y la tolerancia al tratamiento, que ha demostrado ser inferior en las mujeres en numerosos ensayos clínicos, en términos de efectos adversos y de discontinuaciones del tratamiento. La representación de las mujeres en ensayos clínicos de antiretrovirales suele ser baja, y solo se han realizado unos pocos ensayos clínicos exclusivamente en mujeres (los ensayos WAVES, ARIA o GRACE son algunos de los pocos ejemplos). Como se ha mencionado, los esquemas que contienen efavirenz, ritonavir o cobicistat, pueden disminuir los niveles de los anticonceptivos hormonales y deben ser usados con precaución en mujeres que utilicen estos métodos, o reemplazarse por esquemas alternativos.

El uso de PrEP con TDF-FTC oral se ha asociado con resultados mucho más modestos en mujeres que en HSH, fundamentalmente relacionado con adherencias muy inferiores a las observadas en los ensayos clínicos realizados en HSH. Pero aún con adherencia correcta, dadas las diferencias farmacocinéticas observadas en los compartimentos genital femenino y masculino, y en recto, las modalidades de PrEP con TDF-FTC a demanda (intermitentes) no se recomiendan en mujeres. Otras estrategias de PrEP en mujeres incluyen la administración de cabotegravir *long-acting* cada 8 semanas intramuscular, siendo esta estrategia especialmente indicadas cuando la adherencia a la PrEP oral se considera que será inadecuada.

El uso del tratamiento ARV durante el embarazo se comenta en el capítulo 30.

PREVENCIÓN DE CÁNCERES PREVALENTES EN MUJER

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en todo el mundo. No hay evidencia de una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres con VIH, ni tampoco existe una relación positiva entre recuento bajo de linfocitos CD4 y la aparición de cáncer de mama. Sí se han reportado estudios que observan una aparición de esta neoplasia a edades más tempranas en las mujeres VIH positivas, sin embargo, la mayoría de estudios concluyen que no hay diferencias en el estadio de presentación ni en el subtipo histológico, entre mujeres VIH positivas y negativas.

Como regla general, se sugiere seguir las recomendaciones generales para el cribado de cáncer de mama que en España, para aquellas mujeres sin factores de riesgo, consiste en una mamografía cada 2 años de los 50 a los 69 años.

El programa de detección precoz de cáncer en cuello uterino varía en España según la comunidad autónoma. Pero como recomendaciones generales en las mujeres VIH positivas se recomienda cribado anual con citología cervical desde los 21 años y a partir de los 30 años realizar citología junto con pruebas de detección del VPH (*co-test*), cada 3 años en aquellas mujeres con un recuento de linfocitos CD4 > 200 células/mL o con tratamiento antirretroviral activo y anual si < 200 CD4/mL o en aquellas mujeres que no realizan tratamiento antirretroviral. Algunas guías clínicas recomiendan mantener el cribado durante toda la vida de la paciente en las mujeres VIH positivas.

Hay que tener en cuenta que en aquellas mujeres VIH positivas en tratamiento antirretroviral adecuado y recuento de linfocitos T CD4 elevado, el curso clínico de la infección por HPV y el riesgo de desarrollar CIN son similares que en las mujeres VIH negativas. En aquellas mujeres VIH positivas con cribado negativo en las pruebas seguidas durante 5 años, se observan tasas de lesiones premalignas similares a las mujeres VIH negativas.

La vacuna del virus del papiloma humano está incluida en el calendario vacunal español en todas aquellas niñas a la edad de 11-12 años con VPH9 (Gardasil9) en esquema de dos dosis (a los 0 y a los 6 meses). Se recomienda que las mujeres con infección VIH se vacunen con VPH y en esquema de 3 dosis (0,2 y 6 meses) hasta los 26 años de edad. No se conoce aún el impacto de la vacunación más allá de esta edad ni hay recomendación formal si ya se ha identificado infección por este virus en las pacientes previo a la vacunación. Las mujeres vacunadas adecuadamente para el HPV deben igualmente realizar cribado de cáncer de cervix según las recomendaciones comentadas anteriormente.

El cáncer anal es más frecuente en las mujeres VIH positivas que en las negativas, sin embargo, en el momento actual no hay recomendaciones formales para la realización de cribado rutinario de cáncer anal.

OSTEOPOROSIS

Las alteraciones de la mineralización ósea se discuten en detalle en el capítulo 28. Se deben tener presentes los efectos directos del VIH sobre la mineralización ósea, así como el efecto deletéreo de fármacos como el TDF. Tal y como se ha comentado en el apartado de menopausia,

este periodo se relaciona con una pérdida en la mineralización ósea. Es por ello que conviene evitar aquellos fármacos antirretrovirales que se han relacionado directamente con una disminución de la mineralización ósea, objetivar esta disminución con una densitometría ósea y realizar las recomendaciones pertinentes según el resultado, derivando, si es necesario, a la mujer a un especialista en reumatología. También hay que valorar en mujeres con una menopausia precoz o prematura, la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y SOCIALES

En numerosos contextos epidemiológicos y en particular en África subsahariana, las mujeres representan poblaciones especialmente vulnerables, sobre todo las adolescentes y mujeres jóvenes en lo que respecta al riesgo de transmisión, y las mujeres post-menopáusicas en lo que respecta a mayor riesgo de aislamiento social, depresión y fragilidad relacionada con condiciones fisiológicas, como la pérdida de masa ósea. Las mujeres de más edad, además, son frecuentemente olvidadas en lo que respecta a programas de reducción de daños.

CONCLUSIONES

La infección VIH en la mujer tiene aspectos específicos que deben ser considerados por los especialistas que las asisten, y adaptarse al momento vital de la paciente y sus necesidades en ese momento. Los programas de cribaje, el control de comorbilidades y el tratamiento ARV deben ser modificados en forma acorde a estas particularidades en la mujer.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. UNAIDS Facsheet, https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021_En.pdf.
2. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. U.S Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2016. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6503.pdf>
3. Imai K. HIV and menopause. Obstetrics and Gynecology International. 2013
4. Grover S. Breast cancer in HIV in sub-saharian Africa: A complex relationship. Journal of global oncology. 2017
5. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de sida e infección por el VIH. GESIDA 2014
6. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. The United States Center for Control Disease and Prevention (November 2018)
7. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España. Asociación Española de Patología Cervical y colposcopia. 2014
8. Human Papillomavirus Vaccination. Center for Control Disease and Prevention.

Capítulo 26

Adherencia al tratamiento antirretroviral

Hernando Knobel, Carmina R. Fumaz, Maite Martín

Introducción

Factores que influyen en la adherencia

Sistemas para la evaluación de la adherencia

Estrategias para mejorar la adherencia al
tratamiento antirretroviral

Organización del equipo asistencial

Conclusiones

INTRODUCCIÓN

El nivel de adhesión necesario necesario para alcanzar los objetivos terapéuticos dependerá del régimen empleado, de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de los agentes usados y de factores relacionados con el virus infectante y el paciente. Clásicamente, se ha considerado la necesidad de una adherencia superior al 95%. Sin embargo, estudios posteriores sugieren que el punto de corte para considerar la adhesión como correcta se podría situar entre el 85-90% de la dosis prescrita.

La adherencia inadecuada tiene importantes consecuencias, no sólo en una mala respuesta virológica, sino también en una inadecuada reconstitución inmune, morbilidad y mortalidad. Puede dificultar el tratamiento de rescate en el paciente individual y que al transmitir cepas resistentes a la comunidad puede hipotecar los resultados de la terapia antirretroviral desde una perspectiva global. La adherencia es esencial para conseguir el objetivo global del 90-90-90, 90% diagnosticados, 90% de los diagnosticados en tratamiento y 90% de los pacientes en tratamiento con supresión virológica.

Los recursos que se empleen en financiar programas de apoyo y soporte orientados a aumentar la adherencia se compensarán sobradamente con el ahorro obtenido en el mejor uso del tratamiento antirretroviral.

Afortunadamente, el tratamiento antirretroviral actual se ha simplificado enormemente. Sin

embargo, la población con infección por VIH está envejeciendo y la comorbilidad y la polifarmacia suponen una barrera para lograr una adherencia adecuada. Otro desafío lo constituye el consumo de nuevas sustancias tóxicas en un escenario diferente («*Chem-sex*») y en otro perfil de usuario.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

La falta de adherencia es un problema multifactorial en el que intervienen numerosas variables. Podemos agrupar estos factores en cinco grandes categorías. En la figura 26-1 se esquematiza la interacción de los distintos factores:

Factores relacionados con la enfermedad. La infección por el VIH puede presentar períodos asintomáticos y sintomáticos. La aceptación del tratamiento y su adherencia pueden variar en función de los mismos. Por una parte, el seguimiento de la medicación puede resultar complejo en personas asintomáticas. Por contra, la aparición de síntomas potencia la adherencia.

Factores relacionados con el régimen terapéutico. La adherencia a un tratamiento disminuye cuanto mayor es el número de fármacos y la frecuencia de administración, con la aparición de efectos adversos y cuando el tratamiento se prolonga en el tiempo.

Factores relacionados con el individuo. El género y la etnia no parecen ser factores determinantes. La presencia de síntomas de ansiedad o de depresión, asociados al proceso de enfermedad o no, puede comprometer seriamente la adherencia. Asimismo, el abuso activo de sustancias tóxicas constituye también un grave obstáculo para seguir el tratamiento de forma correcta. Resulta relevante el conjunto de creencias que los pacientes tienen respecto a aspectos como la eficacia, la gravedad de la enfermedad y la capacidad subjetiva de seguir el tratamiento de forma correcta. Finalmente, el esfuerzo subjetivo que supone seguir el tratamiento es importante, especialmente durante el mantenimiento de la terapia.

Factores relacionados con la situación social. En este apartado pueden incluirse aspectos como disponer de vivienda estable, apoyo social, familia estructurada o amigos, y aspectos más generales como el estigma social hacia la enfermedad, los prejuicios hacia determinadas características de algunas personas, la información sobre los tratamientos en los medios de comunicación, o la política sanitaria, entre otros.

Factores relacionados con el equipo asistencial. La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente es de suma importancia. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen favorablemente.

SISTEMAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA

Existen diversos métodos de evaluación pero todos presentan inconvenientes y limitaciones. Por ello, es recomendable combinar varios de ellos para obtener datos de la situación real con la mayor exactitud posible.

El resultado puede expresarse como variable continua o dicotómica, y la elección del tipo de medida depende de varios factores: por un lado, de la fiabilidad del resultado de medición y, por otro, de la relación dosis/respuesta. Si se emplea como variable dicotómica, el punto de corte se ha establecido en $>85-90\%$ para considerar al paciente como adherente. En la tabla 26-1 se resumen los distintos sistemas de evaluación de la adherencia.

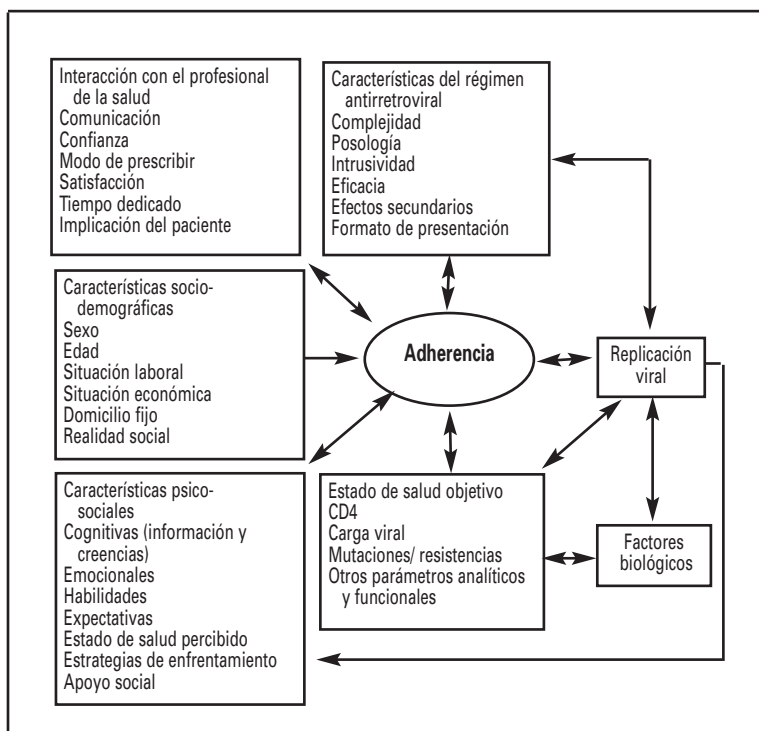


FIG. 26-1. Interacción de factores asociados a la adherencia terapéutica

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las diferentes intervenciones estudiadas deben individualizarse teniendo en cuenta las características del paciente, sus necesidades y sus creencias.

Las siguientes intervenciones han mostrado ser efectivas:

Estrategias de simplificación

Disminuir la complejidad del tratamiento constituye una buena estrategia de intervención.

En la actualidad están disponibles numerosos regímenes de una sola toma diaria y un único comprimido. Los tratamientos de larga duración de administración intramuscular podrían tener relevancia para conseguir una adhesión correcta en determinadas personas.

Por otro lado, debería fomentarse las estrategias de «desprescripción», especialmente en los pacientes polimedicados, que consisten en revisar el tratamiento y suspender la medicación que no es necesaria.

Estrategias educativas

Proporcionan información de forma individual o grupal, oral, escrita o audiovisual.

La información debe estar adaptada a las capacidades de los pacientes, utilizando un lenguaje claro y fácil de entender.

El paciente debe conocer qué tomar, cómo y cuándo, las condiciones de conservación y los principales efectos adversos con la finalidad de que pueda participar en el reconocimiento precoz de los mismos y en su manejo. Se favorece la adherencia al tratamiento si el paciente sabe que algunos de los efectos adversos son leves o moderados y transitorios. También es necesaria la educación sobre la enfermedad y que el paciente conozca los problemas que origina el incumplimiento.

Intervenciones conductuales

Modifican o refuerzan el comportamiento y empoderan a los pacientes para participar en su propio cuidado. En este grupo se incluyen desde intervenciones relativamente sencillas como adecuar el tratamiento a las rutinas del paciente o la utilización de pastilleros hasta intervenciones mucho más complejas como la entrevista motivacional, que pretende provocar un cambio en el comportamiento, ayudando a explorar y resolver ambivalencias.

El profesional de la salud tiene un papel facilitador que identifica las contradicciones que existen en el paciente, entre su conducta actual y lo que considera como valores y bienes para su vida y su salud. El objetivo final es aumentar la motivación intrínseca para que así surja un cambio, más que imponerlo desde el exterior.

Tecnologías de la información y la comunicación

Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) facilitan el acceso del paciente al sistema sanitario y ayudan al paciente a corresponsabilizarse de su propia salud aumentando su autonomía e independencia. Las Apps, los SMS y las plataformas *e-health* pueden jugar un papel muy importante en la mejora de la adherencia.

Existen varias Apps en el mercado que permiten programar recordatorios de toma de medicación y proporcionar información y consejo a los pacientes. Han mostrado mejores resultados aquellas que permiten una comunicación bidireccional con el paciente.

La gamificación también ha demostrado ser útil para mejorar la adherencia en adolescentes y adultos jóvenes con infección por VIH.

Las TIC se deben incorporar a la formación e información de los pacientes y recomendar páginas web y apps acreditadas en caso necesario.

Tabla 26-1. Resumen de ventajas e inconvenientes de diferentes métodos empleados para evaluar la adherencia terapéutica

	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
MÉTODOS DIRECTOS		
Determinación niveles del fármaco	Objetivo	Caro No disponible de forma generalizada Problemas farmacocinéticos pueden dificultar interpretación
MÉTODOS INDIRECTOS		
Estimación personal sanitario	Accesible Sencillo	Subjetivo Bajo valor predictivo
Adherencia autoreferida	Accesible Sencillo Aporta información de motivos de mala adhesión	Subjetivo Sobreestima adherencia Valor predictivo ante mala adherencia referida
Registro de dispensaciones	Accesible Sencillo	Información parcial sobre el problema
Recuento de medicación sobrante	Información más cuantitativa que la aportada por el paciente	Manipulación sencilla Información poco detallada
Monitorización electrónica	Relativamente objetivo Información cuantitativa y detallada	Caro Posible manipulación
Datos analíticos (VCM, ácido úrico)	Sencillo Accesible	Información parcial Otros factores pueden alterar estos parámetros
Evolución del paciente	Sencillo Accesible	Otros factores pueden determinar la eficacia del tratamiento

Tabla 26-2. Causas potenciales de falta de adherencia y posibles estrategias de intervención

	<i>Causas potenciales de incumplimiento</i>	<i>Posibles intervenciones</i>
Factores sociales, económicos, educativos	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo.	Buscar alianza con familia y allegados. Conocer necesidades sociales. Reclutar organizaciones comunitarias. Educación intensiva, explicaciones claras, comprensibles y adaptadas.
Factores del equipo asistencial	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinar. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente. Plantear terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, tamaño y palatabilidad de las unidades galénicas, número de dosis diarias. Intrusividad en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Estrategias de desprescripción. Individualizar tratamiento. Comorbilidad, preferencias, interacciones. Técnicas especiales para la toma de la medicación. Negociar y consensuar el plan terapéutico. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (p.e. anticipación y manejo de efectos adversos).
Factores relacionados con el paciente	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (creencias y actitudes) Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio.	Analizar relación paciente-profesional sanitario y mejorar la efectividad de la relación. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de tratamiento. Informar sobre riesgos y beneficios del tratamiento. Trabajar para modificar las creencias erróneas del paciente respecto a la enfermedad y su tratamiento. Entrevista motivacional. Derivar a un profesional de la salud mental si se detectan alteraciones emocionales. Asociar la toma con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento (diarios de medicación, alarmas, teléfonos, Apps, etc.). Mejorar la comunicación paciente-profesional sanitario. Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo del incumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión.

Organización del equipo asistencial

En principio, el equipo asistencial consta de tres núcleos básicos: el médico que realiza la prescripción, el farmacéutico que realiza la dispensación de los fármacos, y el soporte a la atención del paciente, formado por enfermería y, en los centros donde sea posible, psicólogos y psiquiatras. La coordinación con la atención primaria, los servicios sociales y las ONGs debería ser un objetivo deseable en la atención global de la persona con VIH. La identificación temprana de una adherencia incorrecta ayudará a prevenir cambios innecesarios de tratamiento. En la tabla 26-2 se describen algunas de las causas más frecuentes de falta de adherencia y se sugieren diferentes técnicas para resolver el problema.

Como punto de partida es importante que el tratamiento se incorpore a la vida diaria de la persona como un hábito cotidiano. A continuación se detallan unos principios útiles para todo el personal implicado.

Inicio del tratamiento

La persona que inicia tratamiento debe estar preparada en los tres niveles de respuesta humana: cognitivo, conductual y emocional. Esto requiere información, habilidades y motivación. La primera norma para iniciar un tratamiento es que tanto el sanitario como el propio paciente deben estar convencidos de que éste puede seguir el tratamiento que se le propone. Para ello el paciente debe disponer de información y básicamente debe conocer:

- Acción del VIH en el organismo
- Causas por las que se debe iniciar el tratamiento (niveles de linfocitos CD4 y carga viral).
- Forma de actuación del tratamiento.
- Implicaciones que representa en la vida diaria.
- Importancia de seguir fielmente la posología.
- Duración indefinida, por el momento.
- Riesgos que supone no iniciar el tratamiento.
- Riesgos de una adherencia inadecuada (creación de resistencias y fracaso terapéutico).

La persona que inicia el TAR debe conocer:

- Nombre de los medicamentos.
- Número de tomas.
- Número de unidades de medicación por toma.
- Intervalos entre tomas.
- Requerimientos alimentarios.
- Interacciones.
- Efectos secundarios más frecuentes relacionados con su tratamiento.

La información aportada debe ser oral y escrita.

La persona debe saber cómo reaccionar adecuadamente ante problemas que pueden presentarse: qué hacer ante el olvido de una toma, si se le pasa la hora, si se queda sin uno de los medicamentos o ante la presencia de determinados efectos secundarios. Pueden ser útiles los recordatorios de tiempo (alarmas) y pastilleros adecuados individualizados.

La implicación del entorno social es un recurso importante en el inicio y mantenimiento del tratamiento.

Para la persona es importante que el equipo asistencial esté disponible y se tenga facilidad de acceso para poder responder a dudas o problemas que surjan con la medicación.

Mantenimiento del tratamiento

Para el mantenimiento del hábito de consumo de la medicación es importante que se evalúe la adherencia del paciente en las sucesivas visitas, identificando los motivos que han causado pérdidas de dosis. Cuando la adherencia es adecuada, el paciente debe sentirse reforzado y recibir un *feed-back* positivo. A largo plazo, pueden aparecer problemas más específicos: el cansancio del tratamiento, la relativización del riesgo de una incorrecta adherencia o la aparición de efectos secundarios.

Rol del médico

Recomendaciones para la prescripción de medicamentos

Antes de iniciar la prescripción, el médico debería tener en cuenta unas premisas básicas: La mejor oportunidad para conseguir una terapia efectiva la constituye el primer tratamiento. El inicio del TAR debe ser tan pronto como sea posible. En algunas circunstancias sería recomendable resolver previamente la patología concomitante si la hubiera (alcoholismo, depresión, adicción a drogas) derivando al servicio o profesional adecuado. El abordaje de la comorbilidad se realizará de manera simultánea al inicio del tratamiento. Véase tabla 26-3.

Rol del farmacéutico

Recomendaciones para la dispensación de medicamentos

La atención farmacéutica es una actividad esencial para monitorizar la adherencia y desarrollar intervenciones educativas, motivacionales y conductuales que permitan reforzarla.

El farmacéutico debe ejercer un papel de consultor y asesor motivando a la persona con infección por VIH y ofreciendo la información necesaria para que pueda tomar las decisiones adecuadas respecto a su tratamiento.

Para esta labor resulta fundamental la estratificación de los pacientes en función de sus necesidades, la formación en entrevista motivacional y el uso de las nuevas tecnologías para un contacto permanente con el paciente.

Tabla 26-3. Recomendaciones para la prescripción

<i>Fase</i>	<i>Objetivos</i>
Informativa	Identificar posibles factores de riesgo del paciente sobre la adherencia Averiguar la situación social, laboral y familiar Conocer la situación psicológica y patología concomitante (drogodependencia, alcoholismo) Explicar los objetivos, esquemas de dosificación, efectos adversos potenciales del tratamiento Ofrecer las posibles alternativas de tratamiento Resaltar la importancia de la adherencia en la eficacia del tratamiento
Consenso y compromiso	Adaptar el tratamiento a la vida cotidiana del paciente Consensuar los medicamentos dosis y pauta con el paciente Posponer el tratamiento hasta conseguir el consenso y el compromiso con el mismo Tratar las situaciones concomitantes (depresión, ansiedad, alcoholismo, drogodependencia) Solicitar el compromiso del paciente en la adherencia al tratamiento
Mantenimiento y soporte	Evaluar la adherencia con el tratamiento Conocer los problemas y ofrecer soluciones Atención accesible (teléfono, hospital de día, consulta externa)

En la tabla 26-4 se describen las etapas que contemplan el proceso de Atención Farmacéutica orientada a los pacientes con infección por VIH.

Rol del personal de enfermería

La actuación del personal de enfermería se centra en el apoyo al paciente. Los puntos clave consisten en: a) informar haciendo énfasis sobre las dudas surgidas y utilizando el *counselling* como herramienta de trabajo y b) detectar precozmente al posible paciente no adherente, planificando con el equipo asistencial las estrategias de intervención.

Rol de los profesionales de salud mental

La actuación del psicólogo se centrará, en primer lugar, en la evaluación de las capacidades y necesidades del paciente para conseguir una correcta adherencia. A partir de esta evaluación, se pueden coordinar las intervenciones de los distintos profesionales, dependiendo del tipo de necesidad detectado (informativas, de habilidades, emocionales o incluso de tolerancia). En segundo lugar, el psicólogo deberá tratar los problemas emocionales de adaptación a la enfermedad que se planteen, de forma coordinada con el psiquiatra.

Tabla 26-4. Programa de atención farmacéutica

<i>Fase</i>	<i>Objetivos</i>
Prospección	Averiguar el nivel de conocimientos del paciente sobre su enfermedad y tratamiento para resolver dudas y aclarar conceptos erróneos. Conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas para poder, posteriormente, establecer un esquema individualizado de toma de medicación. Averiguar y revisar el resto de fármacos que está tomando el paciente (incluyendo automedicación, medicina alternativa, etc) y monitorizar las posibles interacciones. Analizar todos los condicionantes que pueden influir en la adherencia. Monitorizar la adherencia al tratamiento ARV y a la medicación concomitante.
Educación/ Motivación	Transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una correcta utilización de los medicamentos y, por tanto, obtener el máximo beneficio optimizando así el tratamiento antirretroviral. Proporcionar información oral y escrita sobre el tratamiento y la planificación de éste según las necesidades y hábitos particulares del paciente. La información básica debe incluir el nombre del fármaco, dosis, frecuencia, acción del medicamento, consideraciones y consejos sobre la administración, condiciones especiales de conservación, interacciones relevantes y efectos adversos más importantes o aquellos que tengan más probabilidad de aparecer. Resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento y motivar al paciente para tomar adecuadamente la medicación. Establecer la estrategia más eficaz para mejorar la adherencia tanto al tratamiento ARV como a la medicación concomitante de forma individualizada de acuerdo a las características del paciente.
Dispensación	Dispensación
Planificación siguiente cita	Planificación de la siguiente visita a la consulta de AF en coordinación con el resto de visitas del paciente

La influencia de los problemas psicológicos sobre la adherencia es independiente al hecho de que el origen de estos trastornos sea causado por el propio tratamiento o por otros motivos. Un ejemplo de dificultades causadas por aspectos relacionados con la medicación puede ser el hecho de que el inicio del tratamiento obligue a afrontar a la persona una situación de enfermedad que hasta el momento había evitado. Por otra parte, la presencia de efectos adversos en personas previamente asintomáticas puede causar un fenómeno de condicionamiento aversivo hacia el tratamiento que requiera intervención. Por ello, es importante potenciar la buena adherencia con reforzadores extrínsecos, distintos al estado físico inmediato. El psicólogo deberá abordar también las actitudes desfavorables hacia el tratamiento, o las percepciones distorsio-

nadas sobre la gravedad del estado físico. La presencia de ansiedad, depresión, abuso de sustancias u otras alteraciones (a pesar de no estar necesariamente relacionadas con el hecho de tomar medicación) requieren un seguimiento estrecho, incluso previo al inicio del tratamiento.

Intervenciones desde el ámbito extrasanitario

El ámbito sanitario no es el único desde el que puede intervenir para mejorar la adherencia. Se ha comentado el importante papel que puede tener la familia. Pero en algunos casos es también útil la colaboración de personas en una situación similar. Las organizaciones no gubernamentales pueden ser de ayuda para facilitar el intercambio de experiencias y el apoyo a los pacientes.

CONCLUSIONES

Para asegurar la implementación de las recomendaciones es necesario aunar recursos, fortaleciendo los equipos multidisciplinares y estableciendo vínculos con expertos en este campo. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los siguientes puntos deberían ser tenidos en cuenta para mejorar la adherencia al TAR:

- La adherencia correcta es uno de los factores más importantes para conseguir los objetivos del tratamiento antirretroviral.
- Los factores que influyen en la adherencia dependen de la enfermedad, régimen terapéutico, individuo, situación social y equipo asistencial.
- El inicio del TAR debe realizarse de forma precoz por lo que el abordaje de las situaciones concomitantes deberían hacerse de forma simultánea al inicio del TAR.
- Debe acompañarse a la persona, sin juzgar ni culpabilizar y generar vínculos de confianza suficiente para que pueda expresar dudas, dificultades y preocupaciones. Aceptar los principios de autonomía y la toma de decisiones compartida.
- La administración de pautas de una vez al día y fármacos coformulados favorecen la adherencia. La información correcta y la disponibilidad de un equipo asistencial con el cual se establezca una relación de confianza, flexibilidad y accesibilidad es básico para lograr los objetivos planteados.
- La evaluación de la adherencia debe ser parte de la asistencia. Se propone la utilización de varios métodos complementarios entre sí: evolución de la carga viral plasmática, entrevista y cuestionario estructurado, recuento de comprimidos sobrantes y asistencia a las citas de dispensación.
- El equipo asistencial debería ser multidisciplinar. Estará formado por médicos, que realizan la prescripción, farmacéuticos, encargados del asesoramiento farmacológico y la dispensación del tratamiento, personal de enfermería, psicólogos y psiquiatras como apoyo a la atención a la persona.

- El equipo asistencial debe enfatizar la importancia de la adherencia, las razones de la misma y las consecuencias que implica un tratamiento incorrecto.
- Las intervenciones deben ser individualizadas. Dado que la adherencia es multifactorial, no hay una intervención específica que sirva para todos los pacientes.
- Los beneficios de las intervenciones disminuyen con el tiempo, por lo que es importante mantener o modificar las estrategias de intervención.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Whiteley LB, Olsen EM, Haubrick KK, Odom E, Tarantino N, Brown LK. A Review of Interventions to Enhance HIV Medication Adherence. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021; 18(5):443-457. doi: 10.1007/s11904-021-00568-9. Epub 2021 Jun 21.
2. Agyeman-Yeboah J, Ricks EJ, Williams M, Jordan PJ, Ten Ham-Baloyi W. Integrative literature review of evidence-based guidelines on antiretroviral therapy adherence among adult persons living with HIV. *J Adv Nurs.* 2022;78(7):1909-1918. doi: 10.1111/jan.15245. Epub 2022 Apr 11.
3. Laurenzi CA, du Toit S, Ameyan W, et al. Psychosocial interventions for improving engagement in care and health and behavioural outcomes for adolescents and young people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2021; 24(8):e25741. doi: 10.1002/jia2.25741.
4. Smith R, Villanueva G, Probyn K, et al. Accuracy of measures for antiretroviral adherence in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 7:CD013080. doi: 10.1002/14651858.CD013080.pub2.
5. Toegel F, Rodewald AM, Novak MD, et al. Psychosocial Interventions to Promote Undetectable HIV Viral Loads: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *AIDS Behav.* 2022 Jun;26(6):1853-1862. doi: 10.1007/s10461-021-03534-z. Epub 2021 Nov 16.

Capítulo 27

Características e interacciones de los fármacos antirretrovirales

Montserrat Tuset, Anna Barraquer, José Moltó, Carmen García,
Leticia Galofré, Christian Manzardo, Juan Ambrosioni, José M^a Miró

Características de los fármacos antirretrovirales
Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y hepática.

Administración de medicamentos en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación

Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores de las principales enzimas del citocromo P450, las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UGT), y los transportadores de membrana como la glicoproteína-P (P-gp).

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antirretrovirales con otros fármacos.
Fuentes de información

Monitorización terapéutica (MT) de los fármacos antirretrovirales, concentraciones plasmáticas adecuadas e indicaciones de la MT

En este capítulo se revisan algunos aspectos de interés en la prescripción de antirretrovirales como sus características, las presentaciones comercializadas (tabla 27-1) los ajustes de dosis en caso de insuficiencia hepática o renal (tabla 27-2), la administración de medicamentos en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación (tabla 27-3), su comportamiento como receptores y causantes de interacciones (tabla 27-4), sus interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas más importantes, los antirretrovirales más seguros en cuanto a interacciones y sus riesgos (tabla 27-5) y aspectos relacionados con la monitorización de niveles plasmáticos (tablas 27-6, 27-7, 27-8).

CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

En nuestro país disponemos de los siguientes fármacos comercializados:

Inhibidores de la TI análogos de nucleósidos ó nucleótidos (ITIAN): se emplean habitualmente abacavir (ABC), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF), mientras que zidovudina (AZT), y tenofovir disoproxil (TDF) se usan menos. Actúan inhibiendo la trans-

criptasa inversa (TI) del VIH-1 y del VIH-2. Necesitan activarse (incorporar tres moléculas de fosfato) para poder actuar. La forma trifosforilada inhibe a la TI y además se incorpora a la cadena de ADN impidiendo su posterior elongación. Esta transformación metabólica tiene lugar en el interior de las células diana y es variable según el compuesto, el tipo de célula y el grado de activación celular. El tenofovir fumarato o alafenamida es el primer análogo de los nucleótidos (necesita también fosforilarse pero le basta con incorporar dos moléculas de fosfato). Estas reacciones están catalizadas por enzimas celulares que suelen o pueden ser diferentes para cada compuesto y para cada tipo de célula.

Inhibidores de la proteasa (IP): El más empleado es darunavir potenciado con cobicistat. Actúan inhibiendo la proteasa del VIH, lo que impide que la poli-proteína sintetizada por el virus pueda ser cortada por los lugares adecuados, lo que finalmente da lugar a viriones no viables. No necesitan transformarse o metabolizarse para ser activos y actúan en la fase final del ciclo de replicación viral. Para actuar basta con que penetren por difusión pasiva en el interior de la célula infectada y por ello son teóricamente eficaces en todo tipo de células, independientemente del estado funcional y de si la infección es o no productiva.

Inhibidores de la TI no análogos de los nucleósidos (ITINN): nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina y doravirina. Estructuralmente no tienen nada en común. Todos ellos inhiben la TI exclusivamente del VIH-1 (no son activos frente al VIH-2) No necesitan metabolizarse para activarse y basta una o muy pocas mutaciones para desarrollar resistencia de alto nivel, que puede ser cruzada entre todos los miembros de la familia. Doravirina presenta alta potencia y es activa frente a cepas con resistencia a otros ITINN.

Inhibidores de la entrada: maraviroc (inhibidor del co-receptor CCR5) y enfuvirtide (prácticamente en desuso) y próximamente se comercializarán fostemsavir e ibalizumab. Fostemsavir es un profármaco de temsavir que se une directamente a la subunidad gp120 de la envoltura del VIH-1 evitando así la entrada del virus en la célula huésped. Ibalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la región del dominio 2 del receptor CD4 del huésped y, mediante impedimento estérico, previene la entrada del virus.

Inhibidores de la integrasa: raltegravir, elvitegravir/cobicistat, dolutegravir, bictegravir y cabotegravir. Inhiben uno de los pasos metabólicos de la integración del ADN proviral en el ADN de la célula huésped (*strand transfer*).

Inhibidores de la cápside: interfieren en múltiples fases del ciclo vital del VIH como la captación nuclear de los complejos de preintegración mediada por la cápside, la producción de viriones y la formación adecuada del núcleo de la cápside. Los virus producidos en presencia de lenacapavir muestran cápsides con forma inadecuada que pueden entrar en nuevas células diana pero no pueden replicarse. El primer fármaco del grupo es lenacapavir que todavía no está comercializado en España (octubre 2022).

En este capítulo se describen los antirretrovirales o grupos de antirretrovirales que en el momento actual suelen utilizarse en la práctica clínica y algunos que se comercializarán próximamente.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

ABACAVIR

Análogo carbocíclico de los nucleósidos (guanósina)

$C_{14}H_{18}N_6O$ PM 286,3

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe el VIH-1 a concentraciones (CE_{50}) que oscilan entre 3,7 y 5,8 μM (1 μM = 0,28 μg /mL) según la cepa y la línea celular. Es activo frente al VIH-2 (CE_{50} 0,024 a 0,49 μM), pero no frente a otros virus, bacterias, hongos o protozoos. Es aditivo o sinérgico con la mayoría de antirretrovirales. Necesita acumular varias mutaciones para desarrollar resistencia, que es parcialmente cruzada con otros análogos de los nucleósidos

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adultos, adolescentes y niños con peso ≥ 25 kg: 300 mg/12 h oral ó 600 mg/24h, con o sin alimentos. Dosis pediátrica (>3meses): comprimidos: 14 a < 20 kg: 300 mg/día; ≥ 20 kg a < 25 kg: 450 mg/día; solución oral (20 mg/ml): de 3 meses a 1 año: 8 mg/kg dos veces al día (si no fuera posible, 16 mg/kg/día, menos datos); >1año: 8 mg/kg dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día (dosis diaria total máx. 600 mg). Biodisponibilidad del 83 % que no se altera con las comidas. PK (600 mg/24h): $C_{máx}$: 4,26 μg /ml; AUC: 11,95 $\mu g \times h$ /ml. Semivida de eliminación: 1,5 h para abacavir y 20,6 h para carbovir-TP intracelular. Fijación proteica: 50 %. Vd: 0,86 L/kg. Metabolismo: hepático (glucuronidación y alcohol deshidrogenasa). Eliminación: renal 83%, en forma de metabolitos (< 2 % inalterado). Resto en heces

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: se puede usar durante el embarazo. Lactancia: abacavir se excreta en leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna

Interacción con otros fármacos. ver tablas 27-4, 27-5 y 27-6. El consumo de alcohol aumenta un 41 % los niveles de abacavir.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. En el LCR: razón AUC LCR/plasma 30-44%. Concentraciones máximas 9 veces superiores a la Cl_{50} (0,08 μg /ml).

ATAZANAVIR

Azapéptido

$C_{38}H_{52} N_6O_7$

PM 704,80

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe la proteasa del VIH-1 (CE_{50} = 2 - 5 nM). Resistencia cruzada parcial con otros inhibidores de la proteasa. Actividad variable frente a VIH-2 (CE_{50} = 1,9-32 nM).

ATAZANAVIR/COBICISTAT

Dosis y parámetros farmacocinéticos de ATV (ver también cobicistat). Dosis adulto: ATV/c 300/150¹ mg al día. Dosis pediátrica: ATV/c: nd. La absorción mejora con una comida ligera. PK ATV/c 300/150 mg/día: datos ATV: $C_{\max}$ $3,9 \pm 1,9$ µg/mL; AUC $46,1 \pm 26,2$ µg x h/mL; $C_{\min}$ $0,80 \pm 0,72$ µg/mL. Fijación proteica: ATV 86%. Metabolismo: hepático extenso CYP3A4. Eliminación: renal, 13 % (7 % inalterado); fecal 79 % (20 % inalterado).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27.2. Embarazo: no se recomienda. En el 2º y 3º trimestre se ha observado reducción de los niveles de cobicistat, con descenso marcado de niveles de ATV. Monitorizar hiperbilirrubinemia. Lactancia: ATV se excreta en leche materna. COBI: nd. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentario: ¹Coformulado en un comprimido.

ATAZANAVIR/ RITONAVIR

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: ATV/r 300/100 mg día junto con alimentos. Dosis pediátrica: ATV/r: ≥ 3 meses y ≥ 5 kg: no se encuentran comercializadas presentaciones adecuadas; 6 a 18 años según peso: ≥ 15 kg a < 35 kg 200/100 mg al día de ATV/r y ≥ 35 kg 300/100 mg al día de ATV/r. Biodisponibilidad del 68% (57-80%). La absorción mejora con una comida ligera. PK ATV/r 300/100 mg/día: $C_{\max}$ de 4466 ng/mL; AUC 44185 ng x h/mL; $C_{\min}$ 654 ng/mL. Semivida de eliminación: 12h. Fijación proteica: 86 %. Vd: 0,76- 1,6 L/kg. Metabolismo: hepático extenso CYP3A4. Eliminación: renal, 13 % (7 % inalterado); fecal 79 % (20 % inalterado)

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: se puede usar. Monitorizar hiperbilirrubinemia. El 2º y 3º trimestre, en pacientes pretratadas, si se asocia a TDF ó anti-H2 emplear 400/100 mg ATV/r al día. Lactancia: se excreta en leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos. ver tablas 27-4 y 27-5. No debe administrarse junto con inhibidores de la bomba de protones.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

BICTEGRAVIR¹

Inhibidor de la integrasa

$C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$

PM 449,3

Mecanismo de acción y espectro. Inhibidor de la cadena de transferencia de la integrasa del VIH-1 a una EC95 de $< 0,05$ -6,6 nM y VIH-2 a una EC₅₀ de 1,1 nM. Resistencia: algunos aislados clínicos resistentes a INI presentan sensibilidad reducida *in vitro* a bictegravir.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: 50 mg/día oral, con o sin comida. Dosis pediátrica: no se dispone de datos. PK: $C_{\max}$ 6,15 µg/mL. AUC 102 µg x h/mL. $C_{\min}$ 2,61 µg/mL.

Semivida de eliminación: 17,3 h. Fijación proteica: >99%. Vd: 0,2 L/Kg. Metabolismo: glucuronidación hepática (UGT1A1) y sistema del citocromo CYP3A. Eliminación: renal <1% inalterado.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: datos muy limitados en humanos. Los datos en animales no sugieren toxicidad. Lactancia: no hay datos en humanos. Datos en animales sugieren paso a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentario ¹Coformulado con emtricitabina/tenofovir alafenamida

CABOTEGRAVIR

Inhibidor de la integrasa

$C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$

PM 405,4

Mecanismo de acción y espectro. Inhibidor de la cadena de transferencia de la integrasa del VIH-1 a una EC_{50} de 2,2 nM en células mononucleares de sangre periférica, 0,74 nM en células 293T y 0,57 nM en células MT-4. Los valores CE_{50} frente a tres aislados clínicos de VIH-2 oscilaron entre 0,10 nM y 0,14 nM. Ningún medicamento con actividad anti-VIH inherente fue antagonista de la actividad antirretroviral de cabotegravir. La combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociada a un mayor riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo A6/A1 del VIH-1 o $IMC \geq 30$ kg/m².

Dosis y parámetros farmacocinéticos¹. Cabotegravir (CAB) oral (30 mg/día) tiene una variabilidad PK moderada. No se ha establecido la biodisponibilidad de CAB. Los alimentos grasos no aumentaron signif. la biodisponibilidad. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó a los 7 días por vía oral y a las 44 semanas por vía IM. La PK fue similar en sujetos sanos o infectados por el VIH. PK CAB VO: $AUC_{0-\tau}$ 145 $\mu g \cdot h/ml$, $C_{m\acute{a}x}$ 8,0 $\mu g/ml$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 4,6 $\mu g/ml$. PK CAB 600 mg IM (dosis única): $AUC_{0-\tau}$ 1591 $\mu g \cdot h/ml$, $C_{m\acute{a}x}$ 8,0 $\mu g/ml$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 1,5 $\mu g/ml$. PK CAB 400 mg IM (mensual): $AUC_{0-\tau}$ 2415 $mcg \cdot h/ml$, $C_{m\acute{a}x}$ 4,2 $\mu g/ml$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 2,8 $\mu g/ml$. PK CAB 600 mg IM (bimensual): $AUC_{0-\tau}$ 3764 $\mu g \cdot h/ml$, $C_{m\acute{a}x}$ 4,0 $\mu g/ml$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 1,61 $\mu g/ml$. Razón concentración tejido cervical y vaginal: plasma osciló entre 0,16 y 0,28 y tejido rectal:plasma 0,08. Razón concentración LCR:plasmática 0,003 (rango: 0,002 a 0,004). Semivida de eliminación 41 h. Fijación proteica: 99,8%. Vd: 12,3 L. Metabolismo: hepático (UGT1A1 y UGT1A9 -minoritario-). Eliminación orina 27% (0% inalterado).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: datos limitados; No se recomienda a no ser que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto. Lactancia: datos en animales sugieren que cabotegravir se excreta en leche materna, en países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos. ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

COBICISTAT

Potenciador farmacocinético

 $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$

PM 776

Mecanismo de acción y espectro. Carece de actividad antirretroviral**Dosis y parámetros farmacocinéticos.** Dosis adulto: 150 mg/día¹, con alimentos. Dosis pediátrica: nd. Biodisponibilidad: nd. PK 150 mg/24h: $C_{m\acute{a}x}$: $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$; AUC: $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$, C_{min} $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$. Semivida de eliminación: 3-4 h. Fijación proteica: 97-98%. Vd: nd. Metabolismo: P450 CYP3A4 (mayoritario) y CYP2D6 (minoritario). Eliminación: fecal 86%, renal 8,2%.**Dosis en situaciones especiales.** Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: no se recomienda. En el 2º y 3º trimestre se ha observado reducción de los niveles de cobicistat. Lactancia: no hay datos en humanos. Datos en animales sugieren paso a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.**Interacción con otros fármacos:** ver tablas 27-4 y 27-5.**Efectos adversos.** ver capítulo 29.*Comentarios.* ¹Existen coformulaciones a dosis fijas con 300 mg de atazanavir, 800 mg de darunavir y 150 mg de elvitegravir (ver tabla 27-1).**DARUNAVIR**

Compuesto péptido mimético

 $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$

PM 547,66

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe la proteasa del VIH. Activo frente a VIH-1. CI_{50} : 0,7 a 5 ng/mL. *In vitro* no es antagonístico con otros inhibidores de la proteasa, análogos y no análogos de nucleósidos o inhibidores de la fusión. Puede presentar resistencia cruzada con otros inhibidores de la proteasa.**DARUNAVIR/RITONAVIR****Dosis y parámetros farmacocinéticos.** Dosis adulto: En pacientes *naïves* o previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)¹, con una carga viral plasmática < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$ puede usarse una dosis de 800 mg junto con 100 mg de ritonavir una vez al día. En todos los otros pacientes previamente tratados o cuando la prueba genotípica para VIH-1 no esté disponible, la posología recomendada es 600 mg junto con ritonavir 100 mg dos veces al día; administrar con comida. La biodisponibilidad del darunavir aumenta del 37% (solo) al 82% cuando se administra junto con ritonavir y el AUC es 14 veces mayor. La biodisponibilidad aumenta en un 30 % cuando se administra junto con alimentos. Dosis pediátrica (*naïve*): ≥ 3 años: ≥ 15 kg a <30 kg: 600/100 mg/día; ≥ 30 a <40 kg: 675/100 mg/día; ≥ 40 kg: dosis de adulto. Dosis pediátrica (pretratados): ≥ 3 años: ≥ 15 kg a <30 kg: 600/100 mg/día ó 380/50 mg/12h; ≥ 30 a <40 kg: 675/100 mg/día ó 460/60 mg/12h; ≥ 40 kg: dosis de adulto. PK: con DRV/r 600/100 mg/12 h: $C_{m\acute{a}x}$: 6499 ± 2411 ng/mL, AUC: 110600 ± 54040 ng*h/mL, C_{min} 2711 ± 2268 ng/mL. Con DRV/r 800/100 mg/día: $C_{m\acute{a}x}$: 7445 ± 1674 ng/mL, AUC 94529 ± 28572 ng*h/mL; C_{min} 1572 ± 1108 ng/mL. Vd: 131 L.

Semivida de eliminación: 15 h. Fijación proteica: 95 %. Metabolismo: hepático (CYP3A4). Eliminación: 79,5 % fecal (41 % inalterado); 13,9 % orina (7,7% inalterado).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: se puede emplear a dosis de DRV/r 600/100 mg/12h. Lactancia: no hay datos en humanos. Datos en animales sugieren paso a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos. ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentario: ¹Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

DARUNAVIR/COBICISTAT

Dosis y parámetros farmacocinéticos de darunavir (ver también cobicistat): Dosis adulto y adolescente 12-18 años y mín 40kg: DRV/c 800/150 mg/día¹ en pacientes *naïves* o con exposición previa a antirretrovirales, pero sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)² y que tengan un ARN del VIH-1 en plasma < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l; administrar con comida. Con alimentos el AUC de DRV aumenta un 70%. Dosis pediátrica: no se recomienda. PK: C_{máx} 7918 ± 2199 ng/ml; AUC: 99613 ± 34862 ng*h/ml. Semivida de eliminación: 7h. Fijación proteica: 95%. Metabolismo: CYP3A4. Eliminación: 79,5% fecal (41% inalterado); 13,9% orina (7,7% inalterado).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: no se recomienda. En el 2º y 3º trimestre se ha observado reducción de los niveles de cobicistat, con descenso marcado de niveles de DRV. Lactancia: no hay datos en humanos. Datos en animales sugieren paso a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹Comercializado coformulado en un comprimido. ²Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

DOLUTEGRAVIR

Inhibidor de la integrasa

C₂₀H₁₉F₂N₃O₅

PM 419,38

Mecanismo de acción y espectro. Inhibidor de la cadena de transferencia de la integrasa del VIH-1. Resistencia cruzada parcial con los demás inhibidores de la integrasa.

Dosis y parámetros farmacocinéticos¹. Dosis adulto y adolescente 12-18 años y mín 40 kg: 50 mg/día oral, con o sin comida. Dosis adulto con inductores enzimáticos (rifampicina, EFV, NVP, entre otros) o resistencia a II: 50 mg/12h preferiblemente con alimentos. Dosis pediátrica: 6 a ≤12 años, mín 15 kg y sin resistencia a INI dosificar según peso: 15 a <20kg: 20 mg/día (2 comp. de 10 mg); 20 a <30kg: 25 mg/día (1 comp. de 25 mg); 30 a < 40 kg 35 mg/día (1 comp. 25 mg y

1 comp. 10 mg); ≥ 40 kg 50 mg/día (1 comp. 50 mg). El AUC puede aumentar un 66% en presencia de alimentos grasos. PK con DTG 50 mg/día: $C_{\text{máx}}$ 3,67 $\mu\text{g/mL}$; AUC 53,6 $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$; $C_{\text{mín}}$ 1,11 $\mu\text{g/mL}$. PK con DTG 50 mg/12h: $C_{\text{máx}}$ 4,15 $\mu\text{g/mL}$; AUC 75,1 $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$; $C_{\text{mín}}$ 2,12 $\mu\text{g/mL}$. Semivida de eliminación: 14h. Fijación proteica: 99%. Vd: 17-20L. Metabolismo: glucuronidación hepática UGT1A1 y, en menor medida, citocromo CYP3A. Eliminación: renal, 32% (<1%) inalterado; fecal 53% inalterado.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: Pauta preferente según la OMS. Ausencia de toxicidad. No precisa ajuste de dosis. Lactancia: datos en humanos y animales sugieren paso a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios: ¹Concentraciones LCR 18 ng/mL (por encima de CL_{50}). AUC en tracto genital femenino 6-10% del plasmático. AUC en tracto genital masculino 7% del plasmático. AUC en tejido rectal 17% del plasmático.

DORAVIRINA

Inhibidor de la TI no nucleósido.

$C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$

PM 425,75

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 con un mecanismo no competitivo. Resistencia: puede presentar resistencia cruzada con otros ITINN.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: 100mg/día oral, con o sin comida. En presencia de rifabutina y otros inductores moderados del CYP3A4¹ 100 mg/12h. Dosis pediátrica: nd. Biodisponibilidad 64%. PK: $C_{\text{máx}}$: 2,26 μM ; AUC 37,8 $\mu\text{M} \times \text{h}$; $C_{\text{mín}}$ 930 nM. Vd 60,5 L. Semivida de eliminación: 15 h. Fijación proteica: 76%. Metabolismo: CYP3A4. Eliminación: excreción biliar y renal minoritarias.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: datos muy limitados en humanos. Los datos en animales no sugieren toxicidad. Lactancia: no hay datos en humanos. Datos en animales sugieren paso a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentario: ¹Bosentan, dabrafenib, lesinurad, midostaurina, modafinilo, tioridazina

EFAVIRENZ

Inhibidor de la TI no nucleósido. Derivado benzoxacínico

$C_{14}H_9ClF_3NO_2$

PM 315,68

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe el VIH-1 a una concentración (EC_{90-95}) 0,46- 6,8 nM. En monoterapia selecciona rápidamente resistencia de alto nivel que es parcial o totalmente cruzada con la de los otros inhibidores de la TI no análogos de los nucleósidos.

Dosis y parámetros farmacocinéticos.^{1,2,3} Dosis adulto: 600 mg/día en 1 dosis (al acostarse y con el estómago vacío). Dosis pediátrica (3 meses a 17 años, en función del peso)³: 3,5 a < 5kg: 100 mg/día; 5 a < 7,5kg: 150 mg/día; 7,5 a < 15kg: 200 mg/día; 15 a < 20kg: 250 mg/día; 20 a < 25kg: 300 mg/día; 25 a < 32,5kg: 350 mg/día; 32,5 a < 40kg: 400 mg/día; $\geq$ 40kg: 600 mg/día. El AUC puede aumentar un 28% en presencia de alimentos grasos. PK: $C_{\max}$ $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$; AUC $184 \pm 73 \mu\text{M} \times \text{h}$; $C_{\min}$ $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$. Semivida de eliminación: 40-55 h (dosis múltiples). Fijación proteica: $>99,5 \%$. Vd: nd. Metabolismo: hepático por el CYP3A4 y CYP2B6 (mayoritarios) y glucuronidación. Eliminación: renal 14 - 34%, en forma de metabolitos y $<1 \%$ inalterado.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27.2. Embarazo: Evitar iniciarlo si existe otra alternativa. En pacientes tratadas con EFV, continuar. La FDA recomienda evitar EFV en mujeres que desean concebir y durante el 1º trimestre. Lactancia: EFV se excreta en la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹La concentración en el LCR es inferior al 1 % de la plasmática. ²Se recomienda una concentración sérica (valle) $>1.000 \text{ ng/mL}$. ³Disponible en cáps. de 50, 100 y 200 mg.

ELVITEGRAVIR

Inhibidor de la integrasa

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_5$

PM 447,88

Mecanismo de acción y espectro. Inhibidor de la integrasa del VIH-1 a una EC_{50} de 0,1-1,3 nM y del VIH-2 a una EC_{50} de 0,53 nM. No es activo frente a VHB ni VHC. La administración una vez al día de elvitegravir posee una actividad antivírica comparable a la de raltegravir administrado dos veces al día. La resistencia a elvitegravir se asocia con las sustituciones primarias T66A/I, E92G/Q, S147G y Q148R.

Dosis y parámetros farmacocinéticos de EVG¹ (ver también cobicistat). Dosis Genvoya[®]: adultos y pacientes pediátricos ≥ 6 años y $\geq 25 \text{ kg}$: 150 mg/día oral. Dosis Stribild[®]: adultos y adolescentes ≥ 12 años y $\geq 35 \text{ kg}$: 150 mg/día oral. Dosis pediátrica: nd. Biodisponibilidad: la ingesta con comida aumenta la absorción. El AUC de EVG con una comida ligera aumentó un 36% y con una comida rica en grasa un 91%. PK EVG: $C_{\max}$: $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/mL}$. AUC: $23,0 \pm 7,5 \mu\text{g} \times \text{h/L}$. $C_{\min}$: $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/mL}$. IQ ~ 10 . Semivida de eliminación: 13 horas. Fijación proteica: 99%. Vd: nd. Metabolismo: hepático por el citocromo CYP3A4 (mayoritario) y glucuronidación UGT1A1/3 (minoritario). Eliminación: 95% heces, 6,7% orina.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: no se recomienda. No recomendado en mujeres que desean concebir. En mujeres embarazadas tratadas con EVG, considerar cambiar de TAR o continuar con monitorización frecuente de la CV (administrar con comida y no dentro de las 4h posteriores a productos con minerales). En el 3º trimestre se ha observado reducción de los niveles de cobicistat, con descenso marcado de niveles de EVG. Lactancia: no hay datos en humanos. Datos en animales sugieren paso a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentario: ¹Se comercializa en combinación con emtricitabina/tenofovir (Stribild®) o emtricitabina/tenofovir alafenamida (Genvoya®)

EMTRICITABINA

Análogo de la citidina

 $C_8H_{10}FN_3O_3S$

PM 247,24

Mecanismo de acción y espectro. Mejor sustrato de la transcriptasa inversa y peor sustrato de la ADN polimerasa gamma mitocondrial que lamivudina. Activa frente a VIH1, VIH2 y VHB¹. Cl_{50} para VIH-1 0,0013-0,5 $\mu M/L$ y para VHB¹ 0,01-0,04 $\mu M/L$.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. ²Dosis adulto: VIH, 200 mg/día oral; Dosis pediátrica (sol. oral): 0-3 meses: 3 mg/kg/día; 3 meses a 17 años: 6 mg/kg/día (máx. 240 mg). Niños ≥ 33 kg: cáps. 200 mg/día o solución oral 240mg/día. Biodisponibilidad 93% (cáps.) y 75% (solución oral). La ingesta con comida no altera la absorción. PK: $C_{m\acute{a}x}$ 1,8 $\pm$ 0,7 $\mu g/ml$; AUC 10,0 $\pm$ 3,1 $\mu g \times h/ml$; $C_{m\acute{i}n}$ 0,09 $\pm$ 0,07 $\mu g/ml$ [4 veces Cl_{90}] con 200 mg oral. Semivida de eliminación: 10h. Semivida de eliminación intracelular: 39h. Fijación proteica: <4%. Vd: 1,4 $\pm$ 0,3 l/kg. Metabolismo: escaso. Eliminación: renal, inalterada, por filtración glomerular y secreción tubular (aprox. 86%) y en heces (aprox. 14%).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: se puede usar durante el embarazo. Atraviesa la placenta. Lactancia: en humanos, emtricitabina se excreta en leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentario: ¹La suspensión de emtricitabina en pacientes coinfectados por el VHB puede dar lugar a hepatitis aguda grave. ²Disponible en cápsulas y solución oral (10 mg/ml). No son bioequivalentes. Una cáps. de 200 mg equivale a 240 mg de la solución. Las cáps. se pueden abrir y mezclar el contenido con agua.

ETRAVIRINA

Inhibidor de la TI no nucleósido. Dialrilpirimidina

 $C_{20}H_{15}BrN_6O$

PM 435,28

Mecanismo de acción y espectro. Activo frente al VIH-1 con las mutaciones de resistencia K103N para efavirenz y Y181C para nevirapina. Su potencia está relacionada con la flexibilidad de la molécula que le permite unirse a la transcriptasa inversa en diversas conformaciones, lo que le confiere una interacción más robusta, aún en presencia de mutaciones. EC_{50} 0,9 - 5,5nM.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: 200 mg/12 h oral. Tomar después de una comida (el AUC es 50% mayor) (el tipo de comida no altera la absorción). Dosis pediátrica¹ (≥ 2 a <18 años y ≥ 10 kg): dosis en función del peso: ≥ 10 a < 20 kg: 100 mg/12h; ≥ 20 a < 25 kg: 125 mg/12h; ≥ 25 a < 30 kg: 150 mg/12h; ≥ 30 kg: 200 mg/12h. No aprobado en < 2 a. Biodisponibilidad: nd; PK: AUC_{12h} 3729 $\pm$ 4305 ng $\times$ h/mL; $C_{m\acute{i}n}$ 205 $\pm$ 342 ng/mL. Semivida de eliminación: 30-40h. Fijación proteica: 99,9%. Vd: nd. Metabolismo: hepático (CYP3A4 mayoritario y, en menor medida, CYP2C, seguido de glucuronidación). Eliminación: fecal 93,7%; orina 1,2%.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: no existe suficiente experiencia para recomendar su uso. Lactancia: se excreta y puede acumularse en leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios: 'Solo se encuentra comercializada en comprimidos de 200 mg. Posibilidad de disolverse en agua

FOSTEMSAVIR

Inhibidor de la entrada

$C_{25}H_{26}N_7O_8P$

PM 583,5

Mecanismo de acción y espectro. Fostemsavir es un profármaco sin actividad antiviral significativa que se hidroliza a la fracción activa temsavir. Temsavir se une a la subunidad gp120 de la glicoproteína gp160 de la envoltura del VIH-1 e inhibe la interacción entre el virus y el receptor celular CD4, evitando así la entrada viral a células huésped. Actividad variable en múltiples subtipos de VIH-1 (CI₅₀ 0,01 a >2.000 nM frente a aislados clínicos de los subtipos A, B, B', C, D, F, G). No es activo frente a VIH-2 ni frente a aislados de Grupo O y Grupo N.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: 600 mg/12 h oral. Administración con o sin comida. Dosis pediátrica: La farmacocinética de temsavir no se ha evaluado en niños y adolescentes menores de 18 años. Biodisponibilidad oral: 27%. PK (%CV): AUC 12900 (46,4) ng x h/mL; C_{min} 478 (81,5) ng/mL. Semivida de eliminación: 11h. Fijación proteica: 88%. Vd: 29,5L. Metabolismo: hepático (hidrólisis de la esterasa (26,1%), CYP3A4 (21,2%) y glucuronidación (1%)). Eliminación renal (51%) y heces (33%) en forma de metabolitos (3% inalterado).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: la información sobre su uso en mujeres embarazadas es muy limitada. Aunque los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, es preferible evitar el uso de fostemsavir durante el embarazo. Lactancia: Se desconoce si fostemsavir/temsavir se excretan en la leche materna. En animales de experimentación se ha observado excreción en la leche

Interacción con otros fármacos: ver tabla 27-4 temsavir y metabolitos inhiben MATE 1/2K (poco probable que tenga relevancia clínica).

Efectos adversos. ver capítulo 29.

LAMIVUDINA

Inhibidor de la TI. Análogo del nucleósido citosina

$C_8H_{11}N_3O_3S$

PM 229,3

Mecanismo de acción y espectro. Activo frente a VIH y VHB, pero no frente a otros virus. Impide la replicación del VIH-1 con una EC₅₀ de 0,003 a 15 μ M (1 μ M=0,23 μ g por mL) y del VIH-2 con una EC₅₀ de 0,003 a 0,120 μ M dependiendo de la línea celular.

Dosis y parámetros farmacocinéticos^{1,2}. Dosis adultos y adolescentes $\geq$ 25 kg (VIH): 300 mg/día en 1-2 dosis, con o sin alimentos [100 mg/día en el tratamiento de la hepatitis B en pacientes no

coinfectados por el VIH]. Dosis pediátrica (VIH)¹: <3 meses datos insuficientes; solución oral: niños ≥ 3 -12 meses y hasta <25 kg: 5mg/kg/12h o 10 mg/kg/día. Comp: niños 14 a <20 kg: 150 mg/día en una o dos tomas; ≥ 20 kg a <25 kg: 225 mg/día en una o dos tomas. Biodisponibilidad entre 80-85% independientemente de las comidas. PK 3TC 300mg/día: $C_{\max}$ 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (alcanzada a la hora); AUC 8,9 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$; $C_{\min}$ 0,04 $\mu\text{g/ml}$ oral. Semivida de eliminación: 5-7h. Semivida de eliminación intracelular: 16-19h. Fijación proteica: < 16%-36%. Vd: 0,9-1,7 L/kg. Metabolismo: minoritario (<5%). Eliminación: renal (>70%) mediante excreción renal.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: se puede usar durante el embarazo. Atraviesa la placenta. Lactancia: se detecta en la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios: ¹Disponible en comp. de 150 y 300 mg y solución oral de 10 mg/mL para tratar el VIH, y comp. de 100 mg y solución 5 mg/mL para el VHB. Sólo usar el comp. de 300 mg para régimen de 1 vez/día. ²Penetra en SNC con una razón LCR/suero de 0,12 a las 2-4h. ³La suspensión de 3TC en pacientes coinfectados por el VHB puede dar lugar a hepatitis aguda grave

LENACAPAVIR¹

Inhibidor de la cápside



PM 968,28

Mecanismo de acción y espectro. Lenacapavir es un inhibidor selectivo multifase de la función de la cápside del VIH-1. Inhibe la captación nuclear de ADN proviral del VIH-1 mediada por la cápside, el ensamblaje y la liberación del virus, y la formación del núcleo de la cápside. Lenacapavir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (EC_{95} ajustada a proteínas 4 nM, 3,87 ng/ml). Lenacapavir es entre 15 y 25 veces menos activo frente a aislados del VIH-2 en comparación con el VIH-1.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: Pauta de inicio: Días 1 y 2 de tratamiento ,600 mg/24h oral; día 8, 300 mg oral; día 15, 927 mg administrados mediante inyección subcutánea. Pauta mantenimiento: 927 mg sc (dos inyecciones en el abdomen, cada una en un lugar distinto) cada 6 meses (26 ± 2 semanas). Si han transcurrido más de 28 semanas desde la última inyección, se debe reanudar la pauta posológica desde el día 1. Dosis pediátrica: No se dispone de datos en población pediátrica. Biodisponibilidad oral: 6-10%. PK del día 15 de tratamiento al final del mes 6 (%CV): AUC 250.000 (66,6) ng $\times$ h/mL; $C_{\min}$ 32,7 (88) ng/mL. Semivida de eliminación: 10-12 días (oral) 8-12 semanas (sc). Fijación proteica: 99,8%. Vd: 976L. Metabolismo: hepático (CYP3A4 mayoritario, también UGT1). Eliminación orina <1%.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina $[\text{ClCr}] \geq 15$ ml/min). No se ha estudiado en pacientes con $\text{ClCr} < 15$ ml/min o en hemodiálisis. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clase A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) (tabla 27-2). Embarazo: la información sobre el uso de lenacapavir en mujeres embarazadas es muy limitada. Aunque los estudios en animales no sugieren efectos perjudicia-

les directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, es preferible evitar el uso de lenacapavir durante el embarazo. Lactancia: Se desconoce si lenacapavir se excreta en la leche materna.

Interacción con otros fármacos: ver tabla 27-4.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. No comercializado en España (Septiembre 2022)

LOPINAVIR¹

Compuesto péptido mimético

$C_{37}H_{48}N_4O_5$

PM 628,8

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe la proteasa del VIH. Cl_{50} <0,04-0,18 µg/ml en presencia de suero humano (representa una potencia intrínseca 10 veces superior a la del ritonavir). Tiene un grado variable de resistencia cruzada con el resto de inhibidores de la proteasa del VIH. Los elevados niveles plasmáticos que se alcanzan hacen que el fármaco pueda ser eficaz frente a cepas con resistencia baja o intermedia a otros inhibidores de la proteasa.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adultos^{1,2}, adolescentes y niños ≥ 40 kg o superf. corporal $>1,4m^2$: 800/200 mg/día en 2 dosis (en 1 dosis, 4 comp/día, en pacientes con <3 mutaciones), con o sin alimentos. Dosis pediátrica: emplear solución oral con comida (el AUC aumenta un 80%). Niños ≥ 14 días a 6 meses: dosis por peso 16/4 mg/kg cada 12h; dosis por superf. corporal 300/75 mg/m² cada 12h oral. Niños > 6 meses a <18 años: dosis por peso 7 a <15 kg: 12/3 mg/kg/12h; ≥ 15 a 40 kg: 10/2,5 mg/kg/12h; Niños > 6 meses a <18 años: dosis por superficie corporal 230/57,5 mg/m²/12h (máx 400/100 mg/12h) (nota: Si debe asociarse a EFV o NVP ver dosis en ficha técnica). Biodisponibilidad: nd. PK LPV/r 400/100 mg/12h³: $C_{máx}$ $12,3 \pm 5,4$ µg/mL; AUC_{0-12h} $113,2 \pm 60,5$ µg x h/mL; $C_{mín}$ $8,1 \pm 5,7$ µg/mL. Semivida de eliminación: 5-6h. Fijación proteica: 98-99%. Vd: 61,6L. Metabolismo: LPV oxidación hepática, (CYP3A4)³. Eliminación: renal 10% ($<3\%$ inalterado) y fecal 82,6% (20% inalterado).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: por sus efectos adversos y dos dosis diarias no se considera de primera elección. En caso de usarlo aumentar la dosis (600/150mg/12h) en el tercer trimestre de embarazo. LPV/r + TDF/FTC se asocia a mayor mortalidad neonatal en la 1ª semana de vida. No se recomienda el uso de la solución oral por contener 42% de alcohol y 15% de propileno glicol. La pauta de 1 vez/día no se recomienda por falta de evidencia en embarazadas. Lactancia: Los niveles en leche materna son muy bajos o indetectables y en niños lactantes de madres que han recibido LPV las concentraciones séricas no son clínicamente significativas.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹Se comercializa asociado a ritonavir (proporción lopinavir/ritonavir: 4/1). Se presenta en comp. utilizando la tecnología «Meltrex» que contiene 200/50 mg de lopinavir/ritonavir. No requiere refrigeración. La presentación en forma de solución oral LPV/r (80/20 mg por 1 mL) contiene un 42,4% de alcohol y requiere refrigeración. ²Las concentraciones que se obtienen de ritonavir son subterapéuticas. Se recomienda una concentración sérica de lopinavir (valle) >1.000 ng/mL. ³El ritonavir es un inhibidor potente del isoenzima CYP3A y ésta es la razón para asociarlos como una combinación a dosis fijas.

MARAVIROC

Antagonista del receptor CCR5

 $C_{29}H_{41}F_2N_5O$

PM 514

Mecanismo de acción y espectro. Antagonista del receptor CCR-5, inhibe la fusión del VIH con la célula huésped, bloqueando la interacción entre la gp120 y la quimiocina receptora CCR5. Activo frente a VIH-1. Cl_{90} ajustado: 0,57 (0,06–10,7) ng/mL. Es necesario realizar *test* de tropismo viral¹ antes de realizar tratamiento con antagonistas del CCR5.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto²: 150 mg/12 h junto con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (aunque también reciba inductores potentes), excepto con TPV/r; 300 mg/12 h junto con TPV/r, NVP; inhibidores de la TI, RAL, ENF, fluconazol; 600 mg/12 h junto con inductores del CYP3A (EFV, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) siempre que no reciba inhibidores potentes del CYP3A. La administración con comida no altera la absorción. Dosis pediátrica³ (>2 años y ≤10 kg): según el peso: equivalente a 150 mg/12h en el adulto: 10 a <20 kg: 50 mg/12h; 20 a <30 kg: 75 mg/12h; 30 a <40 kg: 100 mg/12h; ≥40 kg: 150 mg/12h; dosis pediátrica equivalente a 300 mg/12h en el adulto: 10 a <30 kg: nd; ≥30 kg: 300 mg/12h; dosis pediátrica equivalente a 600 mg/12h en el adulto: no se recomienda (no hay datos). Biodisponibilidad del 33%. PK 300 mg/12h: C_{max} 0,638 µg/mL; AUC 2550 ng x h/mL; C_{min} 0,034 µg/mL. Semivida de eliminación: 13h. Fijación proteica: 76%. Vd: 194L. Metabolismo: hepático, por CYP450 (CYP3A4 y CYP3A5). Sustrato de glicoproteína P y OATP1B1. Eliminación: fecal 76% (25% inalterado), renal 20% (8% inalterado).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: datos insuficientes para recomendarlo. Mayor riesgo de hepatotoxicidad. Lactancia: datos en animales sugieren paso de MVC a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹Trofile® de Monogram. ²Administrar cada 24 h en caso de Cl_{Cr} < 80 y uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, IP (excepto TPV/r) o cobicistat. ³No existen presentaciones adecuadas comercializadas. El fabricante no tiene ninguna información específica, pero es esperable que triturar los comp.no afecte negativamente a la biodisponibilidad.

NEVIRAPINA

Inhibidor de la TI no nucleósido

 $C_{15}H_{14}N_4O$

PM 266,3

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe el VIH-1 a una concentración (CE_{50}) de 90 nM. En monoterapia selecciona cepas altamente resistentes en pocos días o semanas. La resistencia es cruzada con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, excepto con etravirina.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto¹: 200 mg/día oral los primeros 14 días y luego 400 mg/día en 2 dosis (formulación normal) o 1 dosis (formulación retard) en asociación con al menos 2 agentes antirretrovirales adicionales. Dosis pediátrica: hasta 3 años usar la solu-

ción oral. A partir de 3 años pueden emplearse los comp. normales o *retard*. Dosis pediátrica según superficie corporal (Mosteller): 150 mg/m²/día durante 14 días, seguido de 150 mg/m²/12h (máx 200 mg/12h); ≥16 años y >50kg o superf. corporal –Mosteller>1,25 m²: igual al adulto. Dosis pediátrica según peso: <8 años: 4 mg/kg una vez al día durante 14 días, seguido de 7 mg/kg dos veces al día; ≥8 años: 4 mg/kg una vez al día durante 14 días, seguido de 4 mg/kg dos veces al día (máx 200 mg/12h). Biodisponibilidad del 90%. La ingesta con comida no modifica la absorción. PK NVP 200 mg/12h^{3,4}: C_{máx} 5,74 µg/mL; AUC 109,0 µg x h/mL; C_{mín} 3,73 µg/mL. Semivida de eliminación: 25-30h. Fijación proteica: 60%. Vd: 1,21 ± 0,09 L/kg. Metabolismo: hepático (CYP3A4). Nevirapina autoinduce su propio metabolismo. Eliminación: renal, 80% en forma de metabolitos (<3% inalterado), fecal 10%.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: es seguro pero existen otras alternativas más eficaces. Mayor riesgo de hepatotoxicidad en mujeres con CD4 ≥250 céls/mm³, solo dar si el beneficio es mayor al riesgo. Lactancia: se excreta en leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5. Es un autoinductor de su propio metabolismo y acelera el metabolismo de otros medicamentos.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹Comercializado en comp. de 200 mg, comp. de liberación retard, de 400 mg y solución oral de 10 mg/mL. La dosificación en escalada reduce la incidencia de *rash*. ²Si se interrumpe el tratamiento más de 7 días debe reiniciarse la escalada de dosis. Si presenta rash las primeras 2 semanas no aumentar dosis y si pasan más de 28 días cambiar el TAR. ³Se recomienda una concentración sérica (valle) > 3400 ng/mL. ⁴Las concentraciones en LCR son un 45% de las plasmáticas.

RALTEGRAVIR

Inhibidor de la integrasa. Dihidropirimidina

C₂₀H₂₁FN₆O₅

PM 444

Mecanismo de acción y espectro. Inhibe la integrasa del VIH-1 a una concentración (CE₉₅) de 31 ± 20 nM. También inhibe la replicación del VIH-2 (CE₉₅=6 nM). Las mutaciones en el gen de la integrasa se asocian a disminución de 10 a 25 veces en la sensibilidad.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto¹: 400 mg/12 h o 1200 mg/día², con o sin comida. Dosis pediátrica: los comp. normales y masticables no son bioequivalentes (no deben intercambiarse a igualdad de dosis). Dosis pediátrica en comp.: ≥25kg misma dosis que los adultos. Dosis pediátrica en gránulos para suspensión³ (≥ 4 semanas y peso entre 3 y 25 kg): 3 a ≥ 4kg: 25 mg/12h; 4 a ≥6kg: 30 mg/12h; 6 a ≥8kg: 40 mg/12h; 8 a ≥11kg: 60 mg/12h. Dosis pediátrica en comp. masticables: 11 a <14kg: 75mg/12h; 14 a <20kg: 100 mg/12h; 20 a <28kg: 150 mg/12h; 28 a <40kg: 200 mg/12h; ≥40kg: 300 mg/12h (dosis máx.). Biodisponibilidad: nd. PK RAL⁴ 400 mg/12: AUC_{0-12h} 14,3 µM x h; C_{mín} 142 nM. Semivida de eliminación: 9h. Fijación proteica: 83%. Vd: nd. Metabolismo: glucuronidación hepática mediada por UGT1A1. Eliminación: orina, 32 % (9% inalterado), fecal 51% inalterado.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: RAL 400 mg/12h es el INI con más experiencia; RAL 1200 mg/día: no se recomienda por falta de datos en

mujeres embarazadas. Dado el buen paso transplacentario y la rápida caída que produce en la carga viral, es útil en pacientes que se diagnostican tarde y que llegan a las últimas semanas del embarazo con niveles elevados de carga viral. Monitorizar aumento de transaminasas. Lactancia: datos en animales sugieren paso de RAL a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios: ¹Se comercializa en comp. de 400 y 600 mg y en comp. masticables de 25 y 100 mg. Los comp. de 100 mg se pueden partir. ²En pacientes *naïves* o virológicamente suprimidos con régimen inicial de 400mg/12h. ³No disponible en España (septiembre 2022). ⁴Los niveles en LCR fueron 5,8% (rango 1 a 53,5%) de los plasmáticos en un estudio y 3% (rango 1 a 61%) en otro

RILPIVIRINA¹

Inhibidor de la TI no nucleósido. Diarilpirimidina

$C_{22}H_{18}N_6$

PM 366,4

Mecanismo de acción y espectro. Es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, con resistencia cruzada parcial con los demás fármacos de la familia. Inhibe al VIH a una EC_{50} de 0,27ng/ml (cepas grupo M a una CI_{50} de 0,03 a 0,37 ng/mL y del grupo O de 1,06 a 3,10 ng/mL)

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto¹ y niños ≥ 12 años y ≥ 35 kg: 25 mg/día, con comida. Dosis pediátrica: no se ha establecido la seguridad en menores de 12 años. Biodisponibilidad: nd. PK RPV 25 mg/día: AUC_{0-12h} : 2232 ± 851 ng x h/mL; C_{min} 79 ± 35 ng/mL. Semivida de eliminación: 45h. Fijación proteica: 99,7%. Vd: nd. Metabolismo: hepático (CYP3A4). Eliminación: fecal 85% (25% inalterada), renal 6,1% (<1% inalterada).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: puede emplearse como pauta alternativa. Se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina durante el 2º y 3º trimestre de embarazo, por lo que debería monitorizarse la carga viral con mayor frecuencia. Lactancia: datos en animales sugieren paso de RPV a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5. No debe administrarse junto con inhibidores de la bomba de protones. Precaución al asociarla con fármacos que prolongan el intervalo QTc del ECG.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹Existen coformulaciones a dosis fijas de rilpivirina con emtricitabina y tenofovir, con emtricitabina, tenofovir alafenamida y con dolutegravir.

RITONAVIR

IP empleado como potenciador farmacocinético

$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

PM 720,9

Mecanismo de acción y espectro. Aunque presenta actividad antirretroviral, se emplea a dosis bajas como potenciador farmacocinético debido a su efecto inhibidor potente del CYP3A4.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: variable en función del fármaco al que se aso-

cia. Habitualmente 100 mg/día oral, aunque puede emplearse a dosis de 100 a 400 mg al día en una o dos tomas, con alimentos.¹ Dosis pediátrica: niños >2 años y adolescentes (ver fármaco coadministrado). PK 100 mg/día: $C_{\text{máx}}$ $0,84 \pm 0,39 \mu\text{g/mL}$; AUC $6,6 \pm 2,4 \mu\text{gxh/mL}$; $C_{\text{mín}}$ $0,08 \pm 0,04 \mu\text{g/mL}$. PK RTV 100 mg/12h: $C_{\text{máx}}$ $0,89 \mu\text{g/mL}$; AUC $6,2 \mu\text{gxh/mL}$; $C_{\text{mín}}$ $0,22 \mu\text{g/mL}$. Biodisponibilidad: nd. Semivida de eliminación: 5h. Fijación proteica: 98-99%. Vd: 20-40L. Metabolismo: hepático: CYP3A4 (mayoritario) y CYP2D6 (minoritario). Eliminación: hepatobiliar (86%).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: puede emplearse. Lactancia: datos en animales sugieren paso de ritonavir a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios: ¹ATV/r 300/100 mg/día; DRV/r 800/100 mg/día o 600/100 mg/12h (pretratados); FPV/r 700/100 mg/12h; LPV/r 400/100 mg/12h ó 800/200 mg/día; TPV/r 500/200 mg/12h.

TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Análogo acíclico de los nucleótidos (adenina)

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5\text{P}$

PM 476,47

Mecanismo de acción y espectro. Activo contra el VIH-1 ($\text{CI}_{50}=2,0\text{-}14,7 \text{ nM}$) y VIH-2 ($\text{CI}_{50}=0,91\text{-}2,63 \text{ nM}$) por inhibición de la transcriptasa inversa, y contra el virus B de la hepatitis, por inhibición de la polimerasa. Tiene poca resistencia cruzada con el resto de análogos de nucleósidos incluyendo actividad contra cepas multirresistentes. Las cepas con la mutación M184V son hipersensibles.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto: 25 mg/día oral con alimentos (10 mg/día si el paciente recibe ritonavir o cobicistat como parte de la combinación de antirretrovirales). Dosis pediátrica: no se ha establecido la seguridad en niños <12 años o con peso <35 kg. PK: tras dosis única de TAF 25 mg con alimentos: $C_{\text{máx}}$ $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$; AUC $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$. PK: tras dosis única de TAF 10mg (Genvoya®) con alimentos: $C_{\text{máx}}$ $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$; AUC $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$. Biodisponibilidad: nd. Una comida rica en grasa redujo la $C_{\text{máx}}$ 15-37% y aumentó el AUC 11-77%. Semivida de eliminación: 0,51h. Semivida intracelular (TVF-DF activo) en PBMCs: 10 h en células activadas y 50h en células en reposo. Fijación proteica: < 0,7% *in vitro*; 80% *ex vivo*. Vd: nd. Metabolismo: hepático (>80%). No es sustrato importante del citocromo P-450. Metabolismo a tenofovir mediado por catepsina A en PBMCs y macrófagos y carboxiesterasa-1 en hepatocitos. *In vivo*, TAF es hidrolizado a TFV en las células y es fosforilado a TFV-DP activo. Es eliminado vía renal (filtración glomerular y secreción tubular activa mediante hOAT 1 y 3 y MRP4). En comparación con TDF, tras una dosis de 10 mg (Genvoya®) se alcanzan unas concentraciones de TFV-DP 4 veces mayores en PBMCs, mientras que las concentraciones plasmáticas se reducen en más del 90%. La concentración de tenofovir en células tubulares renales y óseas es sustancialmente inferior, lo que se traduce en un menor potencial de toxicidad renal y ósea. TFV es sustrato de los transportadores P-gp y BCRP. *In vitro*, también de OATP1B1 y OATP1B3.

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: se puede usar durante el embarazo. Monitorizar función renal. Lactancia: datos en animales sugieren

paso de tenofovir a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO¹

Análogo acíclico de los nucleótidos (adenina)

$C_{23}H_{34}O_{14}N_5P$

PM 635,52

Mecanismo de acción y espectro. Véase tenofovir alafenamida.

Dosis y parámetros farmacocinéticos. Dosis adulto y adolescentes de >12 años y ≥ 35 kg (VIH): 300mg TDF/día oral, junto con alimentos (equivale a 245mg de tenofovir disoproxil). Dosis pediátrica en VIH (>2 años) con los comp.: (dosis de tenofovir disoproxil) 6 a < 12 años: en función del peso: 17 a < 22 kg: 123 mg/día; 22 a < 28 kg: 163 mg/día; 28 a < 35 kg: 204 mg/día; adolescentes de 12 a < 18 años con peso ≥ 35 kg: 245 mg/día (=300mg TDF). Dosis pediátrica en VIH con el granulado (33 mg/g; 1 cucharada contiene 1g granulado y 33 mg TDF y debe mezclarse con comida que no requiera masticar como yogur o compota y NO con líquidos): niños de 2 a <12 años con peso < 17 kg: 6,5 mg/kg/día. Detallado en cucharada de granulado: 10 a < 12 kg: 2 cuch.; 12 a < 14kg: 2,5 cuch.; 14 a < 17kg: 3 cuch.; 17 a < 19kg: 3,5 cuch.; 19 a < 22kg: 4 cuch.; 22 a < 24kg: 4,5 cuch.; 24 a < 27kg: 5 cuch.; 27 a < 29kg: 5,5 cuch.; 29 a < 32kg: 6 cuch.; 32 a < 34kg: 6,5 cuch.; 34 a < 35kg: 7 cuch.; ≥ 35 kg: 7,5 cuch. Dosis para VHB² en adultos y adolescentes de 12 a < 18 años y peso ≥ 35 kg: 245 mg/día (=300mg TDF). Biodisponibilidad 25% en ayunas (AUC aumenta 40% y $C_{m\acute{a}x}$ un 14% con alimento rico en grasa, una comida ligera afecta poco). PK TDF 245 mg/día con alimentos: $C_{m\acute{a}x}$ 326 ng/mL; AUC 3324 ng x h/mL; $C_{m\acute{i}n}$ 64 ng/mL. Semivida de eliminación: 12-18h (TFV), Semivida intracelular (TVF-DF activo) en PBMCs: 10h en células activadas y 50h en células en reposo. Fijación proteica: <7%. Vd: 800 mL/kg. Metabolismo: no es sustrato del citocromo P-450. Es sustrato de los transportadores P-gp y BCRP e *in vitro*, también de OATP1B1 y OATP1B3. Eliminación: metabolismo a tenofovir que es eliminado vía renal (filtración glomerular y secreción tubular activa mediante hOAT 1 y 3 y MRP4), 70-80% TFV inalterado (tras admin iv).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: se puede usar durante el embarazo. Lactancia: datos en animales sugieren paso de tenofovir a través de la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5. Reduce los niveles de atazanavir.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹Está formulado como diversas sales de tenofovir disoproxil que se hidrolizan rápidamente a sustancia activa durante el proceso de absorción o inmediatamente después. Presentaciones comerciales, ver tabla 27-1. ²La suspensión de TDF en pacientes coinfectados por el VHB puede dar lugar a hepatitis aguda grave.

ZIDOVUDINA, AZIDOTIMIDINA o AZT

Inhibidor de la TI. Análogo del nucleósido timidina

$C_{10}H_{13}N_5O_4$

PM 267,2

Mecanismo de acción y espectro. Inhibición de la transcriptasa inversa y la incorporación al

ADN vírico. Inhibe el VIH-1 con CE_{50} 0,01–0,49 μ M (1 μ M = 0,27 μ g/mL) y CE_{90} 0,1–9 μ M. Menos activa frente al VIH-2. Activa frente a HTLV-I y frente a VEB, pero no frente a otros virus herpéticos o virus B de la hepatitis. Punto de corte: 0,01 y 0,26 mg/L para bajo y alto nivel de resistencias respectivamente. Moderadamente activa contra algunas enterobacterias

Dosis y parámetros farmacocinéticos¹. Dosis adultos y adolescentes con peso >30kg: 250–300 mg/12h, con o sin alimentos. La claritromicina puede reducir la absorción oral. Dosis pediátrica (sol. oral 10 mg/mL): de 6 semanas a <18 años: dosis según superf. corporal: 180–240mg/m²/12h o 160 mg/m²/8h. Dosis según peso: 4 a <9kg: 12 mg/kg/ 12h; 9 a <30 kg: 9 mg/kg/12h; ≥30kg: 250–300 mg/12h. Biodisponibilidad del 64%. PK AZT 300mg/12h: C_{max} 2,29 μ g/ml (alcanzada a la hora); AUC 2,4 μ g x h/mL; C_{min} : 0,02 μ g/mL. Semivida de eliminación: 1,1h (iv)². Fijación proteica: 35%. Vd: 1,6L/kg. Metabolismo: glucuronidación hepática (metabolito inactivo). Eliminación: renal (filtración glomerular y secreción tubular) en forma activa y como 5'-glucurónido (50–80%).

Dosis en situaciones especiales. Insuficiencia renal/hepática: ver tabla 27-2. Embarazo: históricamente fármaco clave en la prevención de la transmisión vertical. En la actualidad existen otras alternativas más seguras y eficaces por lo que se desaconseja. Prevención de la transmisión materno-fetal: >14 semanas de gestación: 500 mg/día oral (100 mg cinco veces al día) hasta el comienzo del parto (en la actualidad existen otras alternativas más seguras y eficaces por lo que se desaconseja). Durante todo el proceso del parto y fase expulsiva: AZT iv 2 mg/kg de peso corporal durante una hora, seguidos de perfusión intravenosa continua a 1 mg/kg/h hasta que se corte el cordón umbilical (en caso de cesárea programada, la infusión debe comenzar 4h antes de la operación). Recién nacido: 2 mg/kg/6 h oral o 1,5 mg/kg/6 h iv¹ en 30 min (empezando en las 12h siguientes al nacimiento) hasta las 6 semanas de edad. Prematuros <35 semanas: 1,5 mg/kg/12h iv ó 2 mg/kg/12 h oral aumentando a cada 8h a las 2 semanas de vida (en <30 semanas de gestación) o a las 4 semanas de vida (si <30 semanas de gestación). Lactancia: se excreta por la leche materna. En países desarrollados no se recomienda la lactancia materna.

Interacción con otros fármacos: ver tablas 27-4 y 27-5. Ribavirina, estavudina y doxorubicina pueden antagonizar su actividad antiviral. Ganciclovir, interferon alfa y ribavirina pueden potenciar su toxicidad hematológica.

Efectos adversos. ver capítulo 29.

Comentarios. ¹Razón LCR/plasma 0,6 [rango 0,04– 2,62]. ²La semivida de eliminación intracelular es de 3 h.

AJUSTE DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL Y HEPÁTICA (Tabla 27-2)

Los antirretrovirales que se eliminan en una proporción importante por vía renal son los análogos de nucleósidos y nucleótidos TDF, TAF, 3TC, FTC, d4T y ddI, siendo estos dos últimos poco empleados en la actualidad. Estos fármacos requieren ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal y, en cambio, son poco susceptibles de padecer interacciones que afecten al metabolismo. A diferencia de los anteriores, los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), los inhibidores de la integrasa (INI), los inhibidores de la entrada y lenacapavir se eliminan mayoritariamente mediante metabolismo hepático.

PRINCIPALES INTERACCIONES DE LOS ANTIRRETROVIRALES (Tabla 27-4)

Diferentes estudios han demostrado en población con infección por el VIH una prevalencia de interacciones potencialmente graves entre 3 y 6%, que en personas mayores puede alcanzar hasta un 16%, debido a la mayor polimedicación. En estos estudios, los INI no potenciados se han asociado a una reducción del riesgo de interacciones y los IP potenciados a un aumento del riesgo de las mismas. Los medicamentos no ARV más implicados en interacciones han sido: corticoides, antipsicóticos (quetiapina), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ticagrelor), antifúngicos imidazólicos, procinéticos (domperidona) y estatinas (simvastatina).

El mayor riesgo de interacciones lo presentan los IP potenciados y EVG/c que, por su efecto inhibidor sobre el CYP3A4, pueden provocar el acúmulo/toxicidad de los fármacos que emplean esta vía metabólica. Las interacciones por inhibición aparecen de forma rápida, 24-48 horas en el caso de los inhibidores de proteasa. El riesgo de toxicidad es mayor para fármacos de margen terapéutico estrecho. Adicionalmente, los IP potenciados y EVG/c inhiben el transportador glicoproteína-P (P-gp), pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que emplean este transportador. Se describen a continuación algunos de los grupos de fármacos que conllevan mayor riesgo.

Se debe tener especial precaución con el uso de corticoides y TAR potenciado con cobicistat o ritonavir, reduciendo la dosis de los corticoides. La interacción puede producirse incluso por vía inhalatoria y debe evitarse el uso de fluticasona, budesonida y ciclesonida. Siempre que sea posible, emplear beclometasona. Triamcinolona im también se ha asociado a síndrome de Cushing en este contexto.

De los antiagregantes plaquetarios, con cobicistat o ritonavir, se han descrito fracasos del tratamiento con clopidogrel con estenosis precoz de *stent* coronario. Por el contrario, ticagrelor puede ver aumentada su eficacia y también el riesgo de sangrado. Esta diferencia se debe a que clopidogrel es un profármaco y los inhibidores del metabolismo reducen su activación. Ácido acetilsalicílico y prasugrel son más seguros. La interacción que se produce con prasugrel (también profármaco) carece de consecuencias clínicas.

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) tienen características diferenciales en su metabolismo. Rivaroxaban y apixaban son sustratos mayoritarios del CYP3A4. Deben evitarse con RTV y COBI. Algunos autores recomiendan reducir la dosis de apixaban de 5mg/12h a 2,5 mg/12h basándose en pequeñas series de casos. Edoxaban puede emplearse reduciendo de 60 mg a 30 mg/día con algunos inhibidores potentes de la P-gp (mientras que no se recomienda ajuste de dosis con otros, ver ficha técnica) y dabigatran presenta mayor interacción con cobicistat que con ritonavir. Los detalles pueden consultarse en las fuentes indicadas al final de este apartado.

Quetiapina es un antipsicótico ampliamente utilizado. Con RTV o COBI, se recomienda emplear 1/6 de la dosis habitual.

Los pacientes con infección por el VIH desarrollan con mayor frecuencia complicaciones metabólicas y es frecuente el uso de estatinas. Con RTV y COBI deben evitarse simvastatina y lovastatina y emplear con precaución atorvastatina y rosuvastatina, iniciando el tratamiento con

dosis bajas y aumentándolas según tolerabilidad. Pravastatina, fluvastatina y pitavastatina tienen menor riesgo, pero pueden no ser suficientemente potentes.

En general, los fármacos víctima de interacción que deberían evitarse con RTV y COBI por aumento del riesgo de toxicidad (listado no exhaustivo) serían: abemaciclib, alfuzosina, amiodarona, aliskireno, apixaban, avanafil, bosutinib, budesonida (inh.), ciclesonida (inh.), clozapina, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, colchicina, dasatinib, dihidroergotamina, disopiramida, domperidona, dronedarona, eletriptan, eplerenona, everolimus, fentanilo, flecainida, fluticasona, ibrutinib, irinotecan, ivabradina, lapatinib, lercanidipino, lovastatina, lumacaftor/ivacaftor, lurasidona, metilergometrina, midazolam (oral), midostaurina, mitotano, mometasona, naloxegol, nilotinib, olaparib, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir, palbociclib, pazopanib, pimoza, quetiapina, quinidina, ranolazina, regorafenib, ribociclib, rivaroxaban, salmeterol, sirtindol, sildenafil (dosis altas para hipertensión pulmonar), silodosina, simvastatina, sunitinib, temsirolimus, ticagrelor, tolterodina, triamcinolona y triazolam. Aunque estos serían los principales, se recomienda chequear de rutina los nuevos fármacos a utilizar, especialmente si pueden producir toxicidad importante, como los citostáticos o los inmunosupresores. Además de los antirretrovirales y otros tratamientos que llevan ritonavir como potenciador (p. ej. nirmatrelvir/ritonavir), actúan como inhibidores potentes del CYP3A4: claritromicina (a diferencia de azitromicina) y antifúngicos imidazólicos (itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol, mientras que fluconazol es inhibidor moderado), ceritinib, idelalisib y mifepristona.

Los inductores del CYP3A4 pueden reducir la eficacia de los fármacos que son metabolizados por esta vía. Los ITINN EFV y ETR son inductores moderados del CYP3A4 y NVP es un inductor débil. En cambio, RPV y especialmente DOR tienen mejor perfil de interacciones. La inducción enzimática es un proceso lento, que habitualmente requiere días o semanas. Ello es debido a que se requiere un aumento de síntesis de las enzimas citocromo P450. Igualmente una vez suspendido el inductor el proceso de recuperación es lento porque requiere la degradación del exceso de la enzima sintetizada. Se estima que a los 14 días tras la suspensión del inductor prácticamente se ha recuperado la normalidad. Los inductores enzimáticos potentes no ARV son básicamente: apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, fenobarbital, *Hyp-ricum perforatum* (hierba de San Juan), lumacaftor, mitotano, primidona y rifampicina. Los fármacos inductores producirán una disminución de la concentración de los sustratos. Por lo tanto, su principal riesgo es el fracaso del TAR cuando se usan conjuntamente con antirretrovirales de elevado metabolismo hepático como bictegravir, cabotegravir (oral e im.), elvitegravir/cobicistat (y todos los tratamientos asociados a cobicistat), los inhibidores de la proteasa potenciados, rilpivirina (oral e im.), doravirina, etravirina, lenacapavir y fostemsavir. En el caso de tenofovir alafenamida, hay datos farmacocinéticos con rifampicina que parecen indicar que sus concentraciones intracelulares permitirían la asociación, aunque se necesitan datos clínicos que lo confirmen.

En la tabla 27-5 se indican los FAR con menor riesgo como «causantes» de interacciones (RPV, DOR, MRV y los INI DTG, BIC, RAL, CAB) sus principales diferencias como «víctima» de las mismas (el hecho de que no sean causantes no quiere decir que no puedan ser víctimas), especialmente con inductores del metabolismo. Los ITIAN, TDF, TAF, enfuvirtida, fostemsavir e ibalizu-

mab también tienen escaso riesgo de causar interacciones. RPV debe administrarse 15 minutos después de comer. No se puede administrar en pacientes que toman omeprazol o cualquier otro inhibidor de la bomba de protones (IBP). Una alternativa, es la famotidina, 12 h antes y/o 4 h después de rilpivirina. A dosis supratrapéuticas (3 veces mayores a las habituales, difícilmente alcanzables) RPV puede producir prolongación del QT, por lo que no debe suponer un problema, salvo que se coadministre con otros fármacos que prolongan el QT. Al igual que ocurre con RPV, tampoco se recomienda asociar ATV con IBP. En la figura 27-1 se indican las recomen-

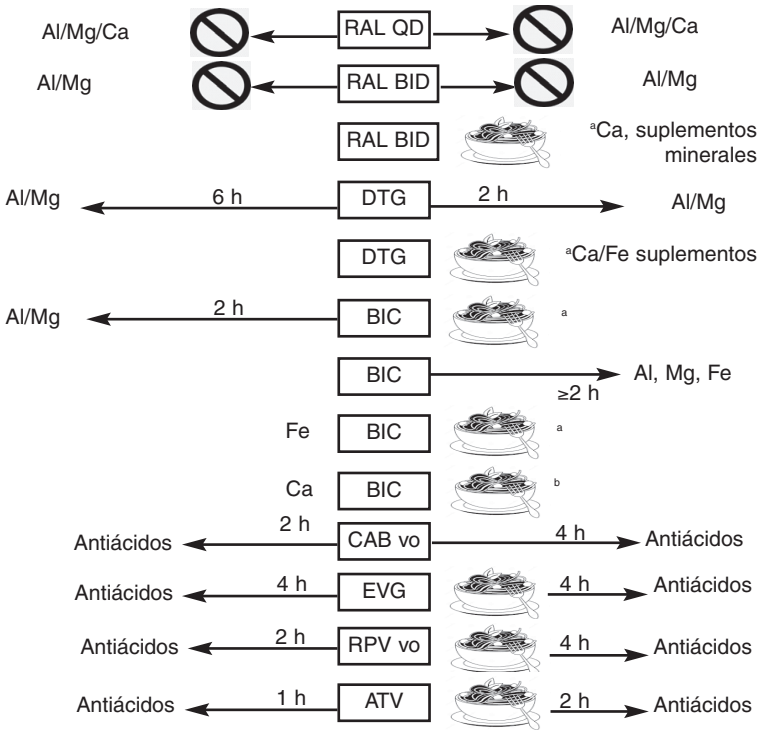


FIG. 27-1. Espaciamiento recomendado de los inhibidores de la integrasa, rilpivirina y atazanavir y los cationes polivalentes, incluyendo complejos vitamínico-minerales.

Notas: ^a juntos con alimentos. ^b juntos con o sin alimentos, símbolo de prohibido: no se recomienda la asociación, ya sea juntos o separados. Las flechas horizontales indican los intervalos de espaciamiento recomendados.

daciones de espaciamento cuando se emplean inhibidores de la integrasa junto con cationes polivalentes. Cabe tener en cuenta que muchos complejos vitamínico-minerales o el sucralfato contienen estos cationes.

Otro tipo de interacciones farmacocinéticas son las que pueden afectar a los transportadores. Los más habitualmente implicados son la P-gp, OATP1B1/1B3 y OCT2. Los anticoagulantes de acción directa son sustratos de la P-gp (algunos de ellos como apixaban y rivaroxaban lo son también del CYP3A4 y por ello tienen mayor riesgo). Los potenciadores inhiben la P-gp, pero cobicistat es un inhibidor más potente de la P-gp intestinal que ritonavir, de ahí que cobicistat presente una interacción más intensa con dabigatran. Los OATP1B1 y OATP1B3 intervienen en la excreción biliar (ej. de las estatinas) y pueden ser inhibidos por IP potenciados y COBI. Es por ello que algunas estatinas como rosuvastatina pueden presentar riesgo de toxicidad con los IP a pesar de su escaso metabolismo hepático. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metformina (evitar dosis mayores a 1000 mg/día y vigilar la aparición de acidosis láctica, en especial en pacientes con insuficiencia renal). Bictegravir también puede aumentarlas pero de modo no clínicamente significativo, a no ser que el sujeto presente insuficiencia renal. Esta interacción es mediada por el OCT2.

Puede encontrarse información sobre transportadores en las webs <http://dbts.ucsf.edu/fda-transportal> y <https://www.solvobiotech.com/knowledge-center/transporters-a-z>, aunque queda mucho por investigar en este ámbito.

Algunos antirretrovirales como LPV y ATV, así como RPV a dosis supratrapéuticas prolongan el intervalo QT del ECG. Si se asocian estos TAR con otros fármacos con riesgo de prolongar el QT debe monitorizarse el ECG. Este riesgo es mayor si se asocian a fármacos que puedan reducir su metabolismo como los IP potenciados o EVG/c. RTV produce asimismo una prolongación moderada y asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. De forma rara, se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º o 3º grado en pacientes con enfermedad cardíaca de base. En la web CredibleMeds® (<https://crediblemeds.org>) pueden consultarse los fármacos de mayor riesgo.

Puede obtenerse información detallada sobre interacciones en VIH en webs específicas y revisiones, fichas técnicas de los respectivos productos (AEMPS <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, EMA <http://www.ema.europa.eu> y FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>) y en las recomendaciones de las sociedades científicas nacionales (GeSIDA) y Europeas (EACS).

Webs específicas para chequear interacciones con TAR: <http://www.interaccionesvih.com/>; <http://www.hiv-druginteractions.org/>; <http://www.hivmedicationguide.com/> y <https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app.php>. Todas ellas disponen de Apps para dispositivos móviles.

Además de las interacciones de los antirretrovirales con otros fármacos, debido al envejecimiento y a la polifarmacia, cada vez será más necesario realizar una revisión global de todo el tratamiento. Existen bases de datos muy buenas de pago como Uptodate® o Micromedex® y también otras de acceso libre. Las más conocidas son https://www.drugs.com/drug_interactions.html y <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

La información sobre interacciones en la práctica clínica es limitada y es importante generar evidencia las mismas. La web <http://www.clinicalcasesddis.com/> permite comunicar casos clínicos sobre interacciones del TAR en la práctica médica habitual, a la vez que buscar información sobre los casos clínicos comunicados.

Respecto a los productos naturales, es conocido el efecto inductor de *Hypericum* que lo contraindica con la mayoría de antirretrovirales. Algunas personas toman levadura de arroz negro para reducir el colesterol. Este producto contiene lovastatina, aunque probablemente a dosis menores a las empleadas en las presentaciones comerciales. Debería evitarse en pacientes que reciben RTV o COBI. En la web del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* "About herbs" <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search> pueden consultarse las interacciones de muchos productos naturales con la quimioterapia, que en muchas ocasiones se pueden extrapolar al TAR. También puede ser útil Medline Plus <https://medlineplus.gov/druginformation.html>.

No debemos olvidar interrogar sobre las drogas de abuso y el chemsex. <http://infodrogas-vih.org/>.

En pacientes coinfectados por VHC, son útiles <http://www.hepdruginteractions.org/>, <http://app.hivclinic.ca/> y <https://www.hivmedicationguide.com/>.

En conclusión, es importante registrar en la historia clínica todos los medicamentos (TAR y otros fármacos), productos naturales y medicinas alternativas, suplementos dietéticos, complementos para ganar masa muscular y drogas recreativas que toma el individuo para evaluar posibles interacciones entre ellos. Las consecuencias de una posible interacción pueden variar en función de características individuales como la presencia de insuficiencia renal o hepática, o polimorfismos genéticos. En la mayoría de ocasiones, si se conocen *a priori* las interacciones, se pueden manejar con ajustes de dosis o cambiando alguno de los fármacos (causante o víctima) por otro con menor riesgo. Se deben tener en cuenta las contraindicaciones que puedan tener consecuencias clínicas graves. En caso de emplear inhibidores de la integrasa, tener en cuenta el espaciamiento con antiácidos y otros cationes polivalentes que pudieran modificar su eficacia antirretroviral y si se emplea rilpivirina evitar el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Son muchos los factores que pueden afectar al éxito o fracaso de la terapia antirretroviral. En algunas ocasiones la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antirretrovirales nos puede ayudar en la toma de decisiones clínicas.

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. BASES TEÓRICAS

La variabilidad interindividual en las concentraciones de los primeros antirretrovirales junto con su margen terapéutico relativamente estrecho despertó un creciente interés en la monitorización terapéutica (MT) de fármacos antirretrovirales como herramienta adicional en el tratamiento de la infección por el VIH, con el objetivo de conseguir una mejor respuesta terapéutica con una menor toxicidad. En las tablas 27-6, 27-7 y 27-8 se indican, respectivamente, los valo-

res de referencia de las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales, las indicaciones y las recomendaciones para realizar correctamente la MT.

La monitorización terapéutica (MT) es una estrategia que consiste en guiar la dosificación de un medicamento en función de su concentración con el fin de que dicha concentración se mantenga dentro de unos límites predefinidos (rango terapéutico), y así optimizar la respuesta al tratamiento.

En general, las características que debe reunir un fármaco para ser buen candidato para MT son las siguientes: debe existir relación entre la exposición al fármaco y la eficacia y/o la toxicidad del mismo; su concentración debe variar entre diferentes individuos tras administrar una misma dosis (variabilidad interindividual), haciendo difícil poder predecir la concentración del fármaco en un paciente en particular; además, la concentración del medicamento debe poder ser determinada de un modo fiable mediante técnicas analíticas relativamente sencillas.

Aunque la concentración plasmática de la gran parte de los antirretrovirales presenta una marcada variabilidad interindividual, los fármacos antirretrovirales en uso actualmente poseen un amplio margen terapéutico y la relación entre sus concentraciones y sus efectos es débil o inexistente, tanto a nivel de su eficacia virológica como con la aparición de efectos secundarios. Por otra parte, los ITIAN requieren de su activación intracelular a su derivado trifosforilado para ejercer su acción farmacológica. Aunque existe una relación entre la concentración intracelular de las formas trifosfato de los ITIAN y la respuesta virológica al tratamiento, las concentraciones plasmáticas de este grupo terapéutico no se correlacionan con las concentraciones intracelulares de los derivados trifosforilados, y la determinación de los niveles intracelulares es un proceso analítico complicado.

Estas consideraciones hacen que la MT de los antirretrovirales no se recomiende actualmente como práctica habitual en la rutina clínica. No obstante, la MT puede proporcionar información de utilidad clínica en pacientes individuales. Las recomendaciones actuales reservan el uso de la MT a escenarios concretos (tabla 27-8).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2022. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf> [Con acceso: 26 de septiembre de 2022].
2. EACS Guidelines version version 11.0, October 2021. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf [Con acceso: 26 de septiembre de 2022].
3. Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Zdoromyrska Y, Ilinares P, Barberan J. Guía de terapéutica antimicrobiana 2022. Barcelona. Editorial Escofet Zamora. 2022
4. National HIV Curriculum. University of Washington. 2022. Disponible en: <https://www.hiv.uw.edu/> [Con acceso: 26 de septiembre de 2022].

5. Giguère P, Nhean S, Tseng AL, Hughes CA, Angel JB. Getting to the Heart of the Matter: A Review of Drug Interactions Between HIV Antiretrovirals and Cardiology Medications. *Can J Cardiol*. 2019 Mar;35(3):326-340. doi: 10.1016/j.cjca.2018.12.020. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30825953.
6. Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, Burgunder EM, Saunders AC, Kashuba ADM. Contemporary Drug-Drug Interactions in HIV Treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jun;105(6):1362-1377. doi: 10.1002/cpt.1393. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30739315.
7. Marzolini C, Livio F. Prescribing issues in elderly individuals living with HIV. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Jul;12(7):643-659. doi: 10.1080/17512433.2019.1627200. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31155978.
8. Thet D, Siritientong T. Antiretroviral Therapy-Associated Metabolic Complications: Review of the Recent Studies. *HIV AIDS (Auckl)*. 2020 Oct 2;12:507-524. doi: 10.2147/HIV.S275314. PMID: 33061662; PMCID: PMC7537841.
9. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1379-1389. doi: 10.1093/cid/ciz999. PMID: 31606734; PMCID: PMC7486849.
10. Kolakowska, A., Maresca, A.F., Collins, I.J. et al. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* 11, 372–387 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40506-019-00203-7>
11. Cattaneo D, Baldelli S, Cozzi V, Clementi E, Marriott DJE, Gervasoni C. Impact of Therapeutic Drug Monitoring of Antiretroviral Drugs in Routine Clinical Management of People Living With HIV: A Narrative Review. *Ther Drug Monit*. 2020 Feb;42(1):64-74. doi: 10.1097/FTD.0000000000000684. PMID: 31393332.
12. M. Foisy, Pharm.D., AAHIVP, Northern Alberta Program, Royal Alexandra Hospital Site, Edmonton, C. Hughes, Pharm.D., Northern Alberta Program, KEC Site, Edmonton, Alberta, and A. Tseng, Pharm.D., AAHIVP, Toronto General Hospital. Oral antiretroviral/HCV DDA administration: information on crushing and liquid drug formulations. Actualizado diciembre 2021. Disponible en: https://hivclinic.ca/main/drugs_extra_files/Crushing%20and%20Liquid%20ARV%20Formulations.pdf [Con acceso: 26 de septiembre de 2022]

Tabla 27-1. Antirretrovirales comercializados en España (noviembre 2022): dosificación en el adulto y presentaciones comerciales.

	Principio/s activo/s	Nombre comercial	Comprimidos	Cápsulas	Suspensión oral	Granulado	Vial inyectable
ITIAN	Abacavir (ABC)	Ziagen® y genéricos	300 mg		20 mg/ml		
	Emtricitabina (FTC)	Emtriva®		200 mg	10 mg/ml		
	Lamivudina (3TC)	Epivir® y genéricos	150 mg y 300 mg		10 mg/ml		
	Tenofovir (TDF)	Viread® y genéricos	123 mg, 163 mg, 204 mg, 245 mg			33 mg/g	
	Tenofovir alafenamida (TAF)	Vemlidy®	25 mg				
	Zidovudina (AZT)	Retrovir® y genéricos		250 mg	10 mg/ml		2mg/ml
Asociaciones ITIAN	ABC/3TC	Kivexa® y genéricos	600/300 mg				
	FTC/TAF	Descovy®	200/10 mg y 200/25 mg				
	FTC/TDF	Truvada® y genéricos	200/245 mg				
	3TC/AZT	Combivir® y genéricos	150/300 mg				
	AZT/3TC/ABC	Trizivir®	300/150/300 mg				
ITINN	Doravirina (DOR)	Pifeltro®	100 mg				
	Efavirenz (EFV)	Sustiva® y genéricos	600 mg	50 mg, 200 mg			
	Etravirina (ETV)	Intelence®	200 mg				
	Nevirapina (NVP)	Viramune® y genéricos	200 mg (liberación normal) y 400 mg (lib. prolongada)		50 mg/5 ml		
	Rilpivirina (RPV)	Edurant® Rekambys® L.P	25 mg				
							900 mg (300 mg/ml, 3 ml)

Tabla 27-1. Antirretrovirales comercializados en España (noviembre 2020): dosificación en el adulto y presentaciones comerciales.

	Principio/s activo/s	Nombre comercial	Comprimidos	Cápsulas	Suspensión oral	Granulado	Vial inyectable
Asociaciones ITINN con ITIAN	DOR/FTC/TDF	Delstrigo® ¹	100/300/245 mg.				
	EFV/FTC/TDF	Genéricos	600/200/245 mg				
	RPV/FTC/TDF	Eviplera®	25/200/245 mg				
	RPV/FTC/TAF	Odefsey®	25/200/25 mg				
IP	Atazanavir (ATV)	Reyataz® y genéricos		200 mg y 300 mg			
	Darunavir (DRV)	Prezista® y genéricos	400 mg, 600 mg y 800 mg		100 mg/ml		
	Fosamprenavir (FOS)	Telzir®	700 mg		50 mg/ml		
	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra® y genéricos	100/25 mg y 200/50 mg		80/20 mg/ml		
	Ritonavir (RTV)	Norvir® y genéricos	100 mg		10 mg/ml (sobres 100 mg)		
IP potenciados	ATV/Cobicistat	Evotaz®	300/150 mg				
	DRV/Cobicistat	Rezolsta®	800/150 mg				
Asociaciones de IP con ITIAN	DVR/Cobi/FTC/TAF	Symtuza®	800/150/200/10 mg				
INI	Dolutegravir (DTG)	Tivicay®	10 mg, 25 mg y 50 mg				
	Raltegravir (RAL)	Isentress®	25 mg y 100 mg masticables 400 mg y 600 mg				

Tabla 27.1. Antirretrovirales comercializados en España (noviembre 2020): dosificación en el adulto y presentaciones comerciales.

	Principio/s activo/s	Nombre comercial	Comprimidos	Cápsulas	Suspensión oral	Granulado	Vial inyectable
	Cabotegravir (CAB)	Vocabria® L.A. Vial ¹	30 mg				600 mg (200 mg/ml, 3 ml)
Asociaciones de INI con ITIAN	Bictegravir (BIC)/FTC/TAF	Biktarvy®	50/200/25 mg				
	DTG/3TC	Dovato®	50/300 mg				
	DTG/ABC/3TC	Triumeq®	50/600/300 mg				
	ELV/Cobi/FTC/TAF	Genvoya®	150/150/200/10 mg				
	ELV/Cobi/FTC/TDF	Stribild®	150/150/200/245 mg				
Asociaciones de INI con ITINN	DTG/RPV	Juluca®	50/25 mg				
Inhibidores de los correceptores CCR5	Maraviroc (MRV)	Celsentri®	150 mg y 300 mg				
Inhibidor de la fusión	Enfuvirtide (ENF)	Fuzeon®					90 mg/ml
Potenciador farmacocinético	Cobicistat (COBI)	Tyboost®	150 mg				

Comentario: ¹Disponible a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. Abreviaturas: L.P. liberación prolongada

Tabla 27-2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en HD/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos/nucleótidos				
Abacavir (ABC)	300 mg/12h o 600mg/24h	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	IH leve: 200 mg c/12h. Utilizar la solución oral de Ziagen® (10 mL /12h) IH moderada-grave: No recomendado (ausencia de datos)
Emtricitabina (FTC)	200 mg/24h	En cápsulas Cl $\geq$ 30 ml/min: 200 mg /24h Cl 15-29: 200 mg /72h Cl <15: 200 mg /96h En solución (10 mg/ml): Cl $\geq$ 30: 240 mg (24 ml) c/24h Cl 15-29: 80 mg (8 ml) c/24h Cl <15: 60 mg (6 ml) c/24h	HD: en comprimidos 200 mg/96h. En solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml)/24h. Los días de HD administrar post-HD. La administración de 1 comp/día de Genvoya® post-HD fue bien tolerada en HD Ausencia de datos en CAPD.	No requiere ajuste de dosis.
Lamivudina (3TC)	150 mg/12h ó 300 mg/24h	ClCr $\geq$ 50 ml/min: 150 mg/12h ó 300 mg c/24h ClCr 30-49 ml/min: 150 mg/24h ClCr 15-29 ml/min: 100 mg/24h (primera dosis 150 mg) ClCr 5-14 ml/min: 50 mg/24h (primera dosis 150 mg) ClCr <5 ml/min: 25 mg/24h (primera dosis 50 mg)	HD/CAPD: 25 mg/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD.	No requiere ajuste de dosis.

Tabla 27-2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

<i>Fármacos</i>	<i>Dosis habituales</i>	<i>Dosis en insuficiencia renal</i>	<i>Dosis en HD/diálisis peritoneal</i>	<i>Insuficiencia hepática</i>
Tenofovir alafenamida (TAF)	25 mg/24h mg ó 10 mg/24h si se asocia a inhibidores potentes de Pgp	Cl Cr $\geq$ 15 ml/min: no requiere ajuste de dosis Cl Cr < 15 ml/min: no recomendado si no HD (ausencia de datos).	No requiere ajuste de dosis (los días de la HD administrar post-HD). La administración de 1 comp/día de Genvoya® post-HD fue bien tolerada en pacientes en HD.	No requiere ajuste de dosis
Tenofovir (TDF) ²	245 mg/24h con alimentos	Se recomienda emplear formulación en gránulos tenofovir disoproxilo 33 mg/g Cl $\geq$ 50: no requiere ajuste de dosis. Para aclaramientos <50 emplear sólo si no existen otras alternativas. Cl 30-49: 132 mg (4 cacitos)/24h o 300mg/48h Cl 20-29: 65 mg (2 cacitos)/24h o 300/72-96h Cl 10-19: 33 mg (1 cacito)/24h o 300/7d No hay recomendaciones disponibles para pacientes con Cl <10 sin HD Comp. (si no toleran los gránulos): ClCr >50 ml/min: 245 mg/24h ClCr 30-49 ml/min: 245 mg/48h ClCr 15-29 ml/min: 245 mg/72-96h ClCr <15 ml/min: 245 mg/7d	HD: Formulación en gránulos: 16,5 mg (0,5 cacito) de tenofovir disoproxilo tras completar cada sesión de hemodiálisis de 4 horas. Comprimidos: 245mg/7d (los días de la HD administrar post-HD)	No requiere ajuste de dosis

Tabla 27.2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

<i>Fármacos</i>	<i>Dosis habituales</i>	<i>Dosis en insuficiencia renal</i>	<i>Dosis en HD/diálisis peritoneal</i>	<i>Insuficiencia hepática</i>
Zidovudina (AZT)	250 mg/12h ó 300 mg/12h	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) ClCr 10-50 ml/min: 250-300 mg /12h. ClCr <10 ml/min: 100 mg /6-8h (300-400 mg /24h)	100 mg /6-8h (300-400 mg /24h). Los días de la HD administrar post-HD	Algunos autores sugieren reducir la dosis a 150-200 mg c/12h en IH grave. Se recomienda monitorizar estrechamente toxicidad hematológica.
Inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos				
Doravirina (DOR)	100 mg/24h	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no se recomienda su uso (ausencia de datos)
Efavirenz (EFV)	600 mg/24h	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	IH leve: no requiere ajuste de dosis. Se recomienda monitorizar acontecimientos adversos. IH moderada-severa: no se recomienda su uso.
Etravirina (ETV)	200 mg/12h	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: Elevada unión a proteínas plasmáticas. No requiere ajuste de dosis (ausencia de datos).	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no se recomienda su uso (ausencia de datos)
Nevirapina (NVP)	200mg/24h durante dos semanas seguido de 200 mg/12h (formulación de liberación inmediata) ó	No requiere ajuste de dosis	HD: se recomienda administrar un suplemento de 200 mg tras la HD	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: contraindicado

Tabla 27-2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

<i>Fármacos</i>	<i>Dosis habituales</i>	<i>Dosis en insuficiencia renal</i>	<i>Dosis en HD/diálisis peritoneal</i>	<i>Insuficiencia hepática</i>
Nevirapina (<i>Cont.</i>)	400 mg/24h (formulación de liberación prolongada)			
Rilpivirina	25 mg/24h con comida	IR leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IR grave: no hay datos. Emplear con precaución. La combinación de rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A4 como ritonavir o cobicistat en pacientes con IR grave únicamente se debe usar si el beneficio supera el riesgo	HD/CAPD: Elevada unión a proteínas plasmáticas. No requiere ajuste de dosis (ausencia de datos).	IH leve a moderada: no requiere ajuste de dosis, pero se recomienda precaución en IH moderada. IH grave: no se recomienda su uso (ausencia de datos).
Inhibidores de la proteasa				
Atazanavir/ritonavir (ATV/r)	300mg/24h con 100mg de ritonavir Administrar con comida	No requiere ajuste de dosis	No se recomienda su uso.	No se requiere ajuste de dosis
Atazanavir/cobicistat (ATV/c)	300/150 mg/24h con alimentos	No requiere ajuste de dosis. No se recomienda iniciarlo en pacientes con Cl< 70 ml/min si se administra con algún medicamento que requiera ajuste de dosis en IR (TDF, FTC, 3TC)	No se recomienda su uso	IH leve: no requiere ajuste de dosis. IH moderada-grave: uso no recomendado.

Tabla 27-2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

<i>Fármacos</i>	<i>Dosis habituales</i>	<i>Dosis en insuficiencia renal</i>	<i>Dosis en HD/diálisis peritoneal</i>	<i>Insuficiencia hepática</i>
Darunavir/ritonavir (DRV/r)	800mg/24h con 100mg/24h de ritonavir en pacientes naïve o previamente tratados con TAR sin resistencia a DRV 600mg/12h con 100 mg/12h de RTV, en adul- tos previamente tratados con TAR con mutaciones de resistencia a los IP Administrar con alimentos	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: Elevada unión a proteínas plasmáticas. No requiere ajuste de dosis (ausencia de datos).	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: contraindicado.
Darunavir/cobicistat (DRV/c)	800/150 mg/24h con ali- mentos	No se requiere ajuste de dosis No se recomienda iniciarlo en pacien- tes con Cl < 70ml/min si se administra con algún medicamento que requiera ajuste de dosis (TDF, FTC, 3TC)	HD/CAPD: Elevada unión a proteínas plasmáticas. No requiere ajuste de dosis (ausencia de datos).	IH leve o moderada: No requiere ajuste de dosis. IH grave: Contraindicado
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV/r)	700mg/12h (con RTV 100mg/12h)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: Elevada unión a proteínas plasmáticas. No requiere ajuste de dosis (ausencia de datos).	IH leve: 700mg/12h con RTV 100 mg/24h. IH moderada: 450mg/12h (suspensión oral) con RTV 100 mg/24h. IH grave: 300mg/12h (suspensión oral) con RTV 100 mg/24h
Lopinavir / ritonavir (LPV/r)	400/100 mg/12h o 800/200 mg/24h	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: Elevada unión a proteínas plasmáticas. No requiere ajuste de dosis (ausencia de datos).	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: Contraindicado.

Tabla 27-2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

<i>Fármacos</i>	<i>Dosis habituales</i>	<i>Dosis en insuficiencia renal</i>	<i>Dosis en HD/diálisis peritoneal</i>	<i>Insuficiencia hepática</i>
Ritonavir (RTV) Administrado como potenciador farmaco- cinético	Dosis variable en función del IP que acompaña	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: Elevada unión a proteínas plasmáticas. No requiere ajuste de dosis (ausencia de datos).	IH leve a moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: consultar datos especí- ficos sobre el inhibidor de la prote- asa potenciado por RTV
Inhibidores de la integrasa				
Raltegravir (RAL)	400 mg/12h 1200 mg/24h	No requiere ajuste de dosis	HD: no requiere ajuste de dosis.	No requiere ajuste de dosis.
Dolutegravir (DTG)	Ausencia de resistencia a INI: 50mg/24h Resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a INI: 50 mg/ 12h con alimentos	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	IH leve-moderada: No se requiere ajuste de dosis. IH grave: Administrar con precau- ción (ausencia de datos).
Elvitegravir /cobicistat EVG/c/TDF/FTC	150/150/200/245 mg/ 24h con alimentos	No iniciar en pacientes con ClCr <70 ml/min. Si el Cl durante el tratamiento se reduce a ClCr <70 ml/min monito- rizar estrechamente y suspender si ClCr <50 ml/min, dado que no se puede rea- lizar el ajuste de dosis adecuado para FDF/FTC	Esta combinación no debe emplearse si Cl <50 ml/min.	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: uso no recomendado (ausencia de datos).
Elvitegravir /cobicistat/ EVG/c/FTC/TAF	150/150/200/10 mg /24h con alimentos	ClCr ≥30 ml/min: no requiere ajuste de dosis pero debe suspenderse si ClCr	No requiere ajuste de dosis Los días de HD, administrar post-HD.	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis.

Tabla 27-2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en HD/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Elvitegravir /cobicistat/ EVG/c/FTC/TAF (Cont.)		<30 ml/min durante el tratamiento. ClCr 15-29 ml/min: no se recomienda su uso.		IH grave: no se recomienda el uso (ausencia de datos).
Bictegravir (BIC)/FTC/TAF	50/200/25 mg/24h	ClCr $\geq$ 30 ml/min: no requiere ajuste de dosis. ClCr <30 ml/min: no se recomienda su uso.	No recomendado	IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no se recomienda el uso por falta de datos.
Cabotegravir (CAB)	30 mg al día/un mes; 600 mg/mes/2 meses seguido de 600 mg cada 2 meses.	No requiere ajuste de dosis.	HD: no requiere ajuste de dosis	Leve moderada: No requiere ajuste de dosis. Grave: no se ha estudiado. Usar con precaución
Inhibidores de la entrada				
Maraviroc (MVR)	Dosis variable en función de los antirretrovirales asociados, consultar ficha técnica	En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis. ClCr <80 ml/min, en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (excepto TPV/r): 150 mg /24h. ClCr <30 ml/min: precaución. Si aparece hipotensión disminuir a 150mg/12h	HD: en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no se requiere ajuste de dosis. En presencia de los mismos, dosificar igual que para Cl <80 ml/min (datos limitados) Escasa eliminación a través de la HD	Usar con precaución (ausencia de datos)
Fostemsavir	600 mg/12h, con o sin alimentos	No requiere de ajuste de dosis	No requiere de ajuste de dosis	No requiere de ajuste de dosis

Tabla 27-2. Ajuste de dosis en el adulto de los antirretrovirales en insuficiencia renal (IR), hemodiálisis (HD) y en insuficiencia hepática (IH)

Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en HD/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Ibalizumab	dosis de carga única de 2.000 mg seguida de 800 mg cada 2 semanas iv	No hay datos. Se espera que no requiera ajuste de dosis		No hay datos. Se espera que no requiera ajuste de dosis
Inhibidores de la cápside				
Lenacapavir	Se está investigando en tratamiento y prevención. Por vía s.c	No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [ClCr] ≥ 15 ml/min). No se ha estudiado en pacientes con ClCr < 15 ml/min	No se ha estudiado	o se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Comentarios. Las recomendaciones hacen referencia a cada fármaco individual. En el caso de usar una combinación a dosis fijas, se recomienda consultar cada uno de sus componentes por separado y ajustar las dosis adecuadamente. ¹Las cápsulas y la solución oral de emtricitabina tienen diferente biodisponibilidad, de forma que con 240 mg de la solución oral (24 ml) se alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las alcanzadas con 200 mg en cápsulas. ²Se recomienda valorar riesgo/beneficio del empleo de tenofovir en pacientes con IR. Los ajustes han sido obtenidos mediante modelado de datos farmacocinéticos tras la administración de dosis únicas en sujetos con VIH y VHB con diferentes grados de IR, incluyendo HD. Su eficacia y seguridad no han sido evaluadas clínicamente, por lo que se recomienda una estrecha monitorización. ³Datos procedentes de la ficha técnica americana de Tivicay® Revisada 6/7/2016. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204790Orig1s008lbl.pdf

Abreviaturas: ITIAN: inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; CH: cirrosis hepática; Cl: aclaramiento de creatinina en ml/min; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; IP/r: inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; IR: insuficiencia renal; MATE1: transportador de expulsión de toxinas y multifármacos 1; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; OAT1 y 3: transportadores de aniones orgánicos 1 y 3; OCT2: transportador de cationes orgánicos 2; CAPD: diálisis peritoneal ambulatoria continua; INI: inhibidores de la integrasa; BIC: bictegravir. (IH leve= Child pugh A, 5-6; IH moderada= Child Pugh B, 7-9; IH grave= Child Pugh C, >9)

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

<i>Antirretroviral</i>	<i>Información</i>
Abacavir genérico comp 300 mg	Ver Ziagen®
Abacavir/lamivudina 600/300 mg genérico	Ver Kivexa®
Atazanavir 200 y 300 mg caps	Ver Reyataz®
BIKTARVY® bictegravir 50mg /emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg comp recubiertos con película	Administración: con o sin alimentos Triturar/partir: los comprimidos deben tragarse enteros, sin triturar ni masticar, según el laboratorio fabricante. Existe un caso de un paciente que disolvió el comprimido (sin manipularlo) en una cucharada de zumo de naranja y esperó 10 min antes de tragarlo. A los 12 meses el paciente permanecía con carga viral indetectable (Ferrandez JS. Ann Pharmacother 2021) PEG: existe un caso de un hombre diagnosticado con cáncer de esófago y disfagia al que se le cambió el TAR a Biktarvy® que tomaba triturado y diluido en 30-60 mL de agua, por PEG, seguido inmediatamente por 240 mL de fórmula enteral (Jevity 1.2). La carga viral permaneció indetectable durante 10 meses de terapia contra el cáncer. El paciente pudo reanudar la terapia oral después (Fulco PP. Am J Health-Syst Pharm 2020). En otro caso de un paciente con cáncer de páncreas en el que se administró Biktarvy® disuelto en 30-60 ml de agua a través de PEG y separándolo de la nutrición enteral, el paciente mantuvo carga viral indetectable durante los 7 meses reportados (Roa PE. Int J STD 2022). Sin embargo, en otro caso publicado, un paciente recibió Biktarvy® triturado y disuelto en 30 ml de agua y se administró por PEG con nutrición enteral continua sin conseguir negativización de carga viral (Rowe SM. Am J Health Syst Pharm 2022). SNG: en un caso Biktarvy® fue administrado por SNG a una paciente sin conseguir disminuir carga viral. No se puede concluir que el fracaso se deba a su historial de resistencias previas a la manipulación del comprimido (Lozano AB. Antiviral Res 2020) Observaciones: no existen estudios que comparen la farmacocinética de Biktarvy® triturado frente al comprimido entero (en curso el ensayo clínico SOLUBIC NCT04244448). TAF es soluble en agua pero con sabor amargo, FTC es soluble en agua y BIC es prácticamente insoluble en agua
CELSENTRI® maraviroc 150 y	Administración: tomar con o sin alimentos

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

300mg comprimidos recubiertos con película	Triturar/partir: comprimido de liberación inmediata, no hay estudios respecto a la estabilidad de los comprimidos triturados o fraccionados (Comunicación verbal con ViiV en Septiembre 2014) Excipientes: contiene lecitina de soja SNG/PEG: Publicado un caso de un paciente que recibió maraviroc y raltegravir triturados y disueltos en 60 ml de agua estéril administrándolas por PEG. Las concentraciones plasmáticas de maraviroc se mantuvieron en rango terapéutico (Fulco PP. Am J Health Syst Pharm 2019).STP/YEYUNO: no hay información Observaciones: es compatible con la NE
COMBIVIR® zidovudina 300 mg/lamivudina 150 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: los comprimidos enteros se pueden partir o triturar y añadir a una pequeña cantidad de comida semisólida o líquido (mín 15 ml), la cual debe tomarse inmediatamente. Puede tener sabor amargo SNG/GASTRO/STP/YEYUNO: pulverizar y dispersar en 20ml de agua. Observaciones: se puede administrar con la NE
Darunavir 600 y 800 mg comprimidos recubiertos con película	ver Prezista® y genéricos
DELSTRIGO® ⁴ doravirina 100 mg/lamivudina 300 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg comp.	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: NO se recomienda triturar ni fraccionar Excipientes: Contiene lactosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: no se recomienda
DESCOVY® emtricitabina 200 mg/ tenofovir alafenamida 10 y 25 mg	Administración: Tomar con o sin alimentos. Triturar/partir: Si se trituran los comprimidos se reduce ligeramente la biodisponibilidad de TAF (↓19% AUC; ↓29% C_{máx}). FTC: AUC sin cambios y ↓17% C_{máx} (datos con Symtuza®). Es poco probable que tenga importancia clínica (amplio margen terapéutico) (Brown K, 2017). TAF tiene sabor amargo cuando se tritura PEG: caso publicado de paciente que recibió Descovy(R) y dolutegravir disueltos en agua y administrados en jeringa via PEG, seguido de nutrición enteral. No se monitorizaron niveles pero hubo supresión virológica mantenida durante los 10 meses de estudio (Fulco. Am J Health Syst Pharm 2018) Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la NE

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

DOVATO® dolutegravir 50mg, lamivudina 300 mg compr recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: Los comprimidos pueden triturarse y añadirse a una pequeña cantidad de líquido o comida semisólida y consumir inmediatamente [comunicación ViiV, marzo 2019] SNG/GASTRO/STP/YEYUNO: triturar y dispersar en 20 ml de agua. Ver Triumeq®
EDURANT® rilpivirina 25 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con alimentos (aprox. 400 kcal). Triturar/partir: NO, no se recomienda triturar ni fraccionar. Rilpivirina hidrocloreto es insoluble en agua en un amplio rango de pH (comunicación Gilead julio 2012) Excipientes: contiene lactosa SNG/GASTRO/STP/YEYUNO: no se recomienda Si fuera estrictamente necesario, solo SNG/GASTRO (es importante que el fármaco se libere a nivel gástrico, por ser poco soluble en pH básico) existe un caso clínico de paciente con sonda orogástrica que recibió los comprimidos de rilpivirina triturados junto con nutrición enteral. Se observó disminución de concentraciones plasmáticas, aunque con supresión virológica. Los autores recomiendan aumentar la dosis de rilpivirina a 50 mg mientras se administre vía enteral (Turley. J Int Assoc Provid AIDS Care 2017)
Efavirenz genéricos 600 mg comp recubiertos con película	Ver Sustiva® SNG/GASTRO: el comprimido se puede pulverizar y dispersar en 20ml de agua
Genéricos de efavirenz 600 mg/tenofovir 300 mg/emtricitabina 200 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Con el objeto de mejorar la tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse Triturar/partir: el laboratorio no dispone de información sobre la posibilidad de triturarlo y no lo recomienda (comunicación oral con Gilead, Septiembre 2014). Se ha preparado una formulación triturando los comprimidos, diluyéndolos en 10 ml de agua y posteriormente en 20 ml de ora-sweet®. Administrar dentro de las 24h siguientes a su preparación. Esta preparación no fue bioequivalente con Atripla® tragado entero en voluntarios sanos (FTC:AUC/C_{máx} similares; EFV C_{máx} menor y AUC ligeramente mayor; TDF C_{máx} 40% mayor y AUC 20% mayor) (King J. JAIDS 2011)

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

	Excipientes: cada comprimido recubierto con película contiene 1 mmol (23,6 mg) de sodio SNG/PEG: es posible administrar cada principio activo por separado. Observaciones: se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir sea aproximadamente un 30% inferior después de la administración de Atripla® con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxil fumarato si se toma con alimentos. No se dispone de datos sobre la traducción clínica de la disminución de la exposición farmacocinética. En pacientes virológicamente suprimidos, puede esperarse que la relevancia clínica de esta reducción sea limitada
EMTRIVA® emtricitabina 200mg cápsulas	Administración: con o sin alimentos Triturar/partir: no se recomienda en ficha técnica por disponer de solución oral SNG/GASTRO: la absorción de FTC no se vio comprometida cuando los comprimidos de Truvada® se trituraron, se disolvieron en 60ml de agua templada y se administraron por gastrostomía (Sandowsky U. Pharmacotherapy 2012) STP/YEYUNO: se puede abrir las cápsulas y dispersar el contenido en 20 ml de agua Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la NE
EMTRIVA® emtricitabina 10 mg/ml solución oral 170 ml. (240 mg=24 ml)	Administración: con o sin alimentos. Excipientes: 254 mg de sodio por cada dosis de 24 ml y propilenglicol. SNG/GASTRO: administrar la solución directamente Observaciones: la biodisponibilidad de la solución oral es un 80% menor, de modo que 240 mg de la solución equivalen a los 200mg de la cápsula. Conservar en nevera. Una vez abierto, es estable durante 45 días a 25° C²
EPIVIR® lamivudina 150 y 300 mg comprimidos	Administración: con o sin alimentos Triturar/partir: se puede triturar el comprimido y administrar con una pequeña cantidad de comida semisólida o líquida inmediatamente SNG/GASTRO/STP/YEYUNO: triturar y dispersar el comprimido en 20 ml de agua y administrar inmediatamente Observaciones: se puede administrar concomitantemente con NE

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

EPIVIR® lamivudina 10mg/ml solución oral 240 ml (300 mg=30 ml)	Administración: con o sin alimentos Excipientes: sabor fresa-plátano. Contiene 3 g de sacarosa por cada 15ml de solución y propilenglicol SNG/GASTRO: administrar la solución directamente Observaciones: evitar la combinación con medicamentos que contengan sorbitol (se reduce la biodisponibilidad de lamivudina solución) (Adkinson KK, 2017) Conservar a T° ambiente. Una vez abierto el envase usar antes de 30 días². La solución oral se dosifica igual que los comprimidos
EVIPLERA® rilpivirina 25 mg/emtricitabina 200 mg/ tenofovir 300 mg, comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con alimentos (aprox. 400 Kcal) Triturar/partir: NO, no se recomienda triturar ni fraccionar. Rilpivirina hidrocloreto es insoluble en agua en un amplio rango de pH (comunicación Gilead julio 2012) Excipientes: contiene lactosa y colorante E110 (amarillo ocazo FCF). SNG/GASTRO/STP/YEYUNO: no se recomienda
EVOTAZ® atazanavir 300 mg/cobicistat 150 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con alimentos Triturar/partir: NO. El comprimido recubierto con película se debe tragar entero y no se debe masticar, romper, partir o machacar SNG/GASTRO: considerar los componentes por separado. Atazanavir se pueden vaciar las cápsulas (ver Reyataz®) y mezclarlo con ritonavir en suspensión oral (sobres). Datos de Stribild® y Symtuza® indican que cobicistat se podría triturar, pero no existen datos con Evotaz® Observaciones: cobicistat es prácticamente insoluble en agua
GENVOYA® elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 10 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con alimentos. Triturar/partir: elvitegravir y cobicistat son prácticamente insolubles en agua. Según ficha técnica, el comprimido recubierto con película no se debe masticar, machacar ni partir. Sin embargo, basado en datos de Stribild® y Symtuza® al triturar los comprimidos no se alteró significativamente la PK de EVG/cobi (Jongbloed-de Hoon M. JAIDS 2017) y tampoco la PK de FTC y TAF. Tan solo se redujo un 19% AUC de TAF y 29% su C_{máx} (probablemente sin consecuencia clínicas) al triturar Symtuza® (Brown K. Clin Pharmacol Drug Rev 2019). Excipientes: contiene lactosa. SNG/GASTRO: hay un caso clínico publicado de un paciente que recibió Genvoya® triturado y disuelto en 30 ml de agua por gastrostomía. A la semana 14, la carga viral era indetectable (Kaplan O. Am J Heath Syst Pharm 2019)

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

INTELENCE® etravirina 200 mg comprimidos	Administración: tomar después de una comida. Triturar/partir: Dispersar los comprimidos primero en agua 5 ml (1 cucharilla), o al menos suficiente para cubrir el medicamento, remover bien hasta que el agua parezca lechosa; si se desea, añadir más agua o bien zumo de naranja o leche beber inmediatamente; enjuagar el vaso varias veces con agua, zumo de naranja o leche y tragar completamente cada vez. Se debe evitar el uso de agua caliente (> 40°C), zumo de uva o bebidas gaseosas. (Duggan JM Am J Health Syst Pharm 2015, Lexicomp 2013, ISMP Do not crush list) Excipientes: contiene lactosa. SNG/GASTRO: la absorción de etravirina no se vio comprometida cuando los comprimidos se trituraron, se disolvieron en 60ml de agua templada y se administraron por gastrostomía (Sandkowsky U Pharmacotherapy 2012). STP/YEYUNO: disolver en agua y administrar directamente (Arenas Villafranca JJ. Farm Hosp 2013)
ISENTRESS® raltegravir 400 y 600 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: los comprimidos masticados tienen una mayor bio-disponibilidad y menor variabilidad farmacocinética que los comprimidos tragados enteros (Cattaneo D. AAC 2012). Si se tritura, los gránulos del comprimido se disuelven más rápido que el comprimido intacto y puede incrementarse la liberación del fármaco (Chubaty A. http://www.hivclinic.ca/main/drugs_extra.html) Excipientes: contiene lactosa (26,06 mg/comprimido). El sabor amargo del comprimido se enmascara con la cubierta pelicular SNG/GASTRO: triturar y disolver en 20ml de agua. La absorción de RAL no se vio comprometida cuando los comprimidos se trituraron, se disolvieron en 60ml de agua templada y se administraron por gastrostomía (Sandkowsky U. Pharmacotherapy 2012) STP/YEYUNO: triturar y disolver en 20ml de agua (Taegtmeier AB. AIDS 2011). La absorción no se ve significativamente alterada si se administra con nutrición enteral post-pilórica Observaciones: existen comprimidos masticables de 100 y 25 mg, Sin embargo las formulaciones no son bioequivalentes y no se recomienda sustituir los comprimidos recubiertos por los masticables
ISENTRESS® raltegravir 25 y 100 mg comprimidos masticables. (existe también una presentación	Administración: los comprimidos masticables pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis se individualiza según el peso entre 25 y 40 Kg (dosis máxima 300mg cada 12 horas). Los com-

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

en sobres para solución (10 mg/ml) disponible a través de AEMPS (Medicamentos en situaciones especiales)	primidos masticables no han sido estudiados en adolescentes o adultos infectados por el VIH Excipientes: contiene fenilalanina (0,05 mg/comprimido de 25 mg y 0,10 mg/comprimido de 100 mg). La formulación en sobres contiene por cada sobre aprox. 0,5 mg de fructosa, 1,5 mg de sorbitol y 4,5 mg de sacarosa Observaciones: se recomienda conservar el producto a Tª ambiente en su envase original, cerrado y con el desecante en su interior para protegerlo de la humedad. Las formulaciones no son bioequivalentes, por lo que no se puede sustituir el comprimido de 400 mg por los comprimidos masticables. En voluntarios adultos sanos, el comprimido masticable presentó una mayor biodisponibilidad oral en comparación con el comprimido de 400 mg (Duggan JM Am J Health Syst Pharm 2015)
JULUCA® Dolutegravir/rilpivirina 50/25 mg comp	Administración: tomar con alimentos. Triturar/partir: Los comprimidos pueden triturarse y añadirse a una pequeña cantidad de líquido o comida semisólida, consumir inmediatamente [comunicación laboratorio Viiv mayo 2018] Excipientes: contiene 52 mg de lactosa por comprimido.
KALETRA® lopinavir/ritonavir 100/25 mg y 200/50 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: NO. No triturar los comprimidos, pues disminuye la exposición a lopinavir y ritonavir con un descenso de AUC de 45 y 47% respectivamente (Best BM. JAIDS 2011). Deberá emplearse la solución oral SNG/GASTRO/STP/YEYUNO: administrar la solución oral
KALETRA® lopinavir/ritonavir 80/20 mg/ml solución oral 5 frascos de 60 ml por caja. (400/100 mg = 5ml)	Administración: tomar con alimentos. Excipientes: cada ml contiene 356,3 mg de alcohol (42,4% v/v), 168,6 mg de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, 152,7 mg de propilenglicol (15.3% p/v), 10,2 mg de aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, y 4,1 mg de acesulfamo potásico. Sabor a caramelo de algodón. SNG/GASTRO: administrar la solución directamente STP/YEYUNO: la solución debe diluirse con 20 ml de agua, si se utiliza por sonda nasoyeyunal Observaciones: Conservar en nevera. Durante su uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas)² Usar sondas de silicona o PVC. No se recomiendan las de poliuretano debido a la potencial incompatibilidad con los excipientes (etanol y propilenglicol)

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

KIVEXA® y genéricos abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: no existen estudios respecto a la estabilidad de los comprimidos partidos o triturados (comunicación oral de Viiv, Septiembre 2014). Administrar los fármacos por separado en solución
Lamivudina genérico comp 100, 150, y 300 mg	Ver Epivir®
Lopinavir/ritonavir 200/50 mg comp	Ver Kaletra®
Nevirapina genéricos 200 mg comp y 400 mg comp retard	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: los comprimidos de liberación normal se pueden triturar y disolver en agua para la administración por SNG, aunque al existir solución oral, no se recomienda esta práctica. Los de liberación prolongada no deben manipularse porque pierden el efecto retard. Esto puede ser importante en pacientes ≥ 90 kg (la administración de 400 mg/24h no retard puede dar lugar a concentraciones subterapéuticas de NVP) (Guías EACS, versión 9.1, 2018) Excipientes: algunas presentaciones contienen lactosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: comprimidos de liberación normal: triturar y disolver en agua Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la NE (Duggan JM Am J Health Syst Pharm 2015)
NORVIR® ritonavir 100mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con alimentos Triturar/partir: No se recomienda romper ni triturar el comprimido por pérdida de biodisponibilidad. Deberá emplearse los sobres para suspensión oral
NORVIR® ritonavir sobres 100 mg para suspensión oral	Administración: tomar preferentemente con alimentos. Se puede verter el contenido del sobre en una pequeña cantidad de alimento blando (compota de manzana o natillas de vainilla) o disolver el sobre en 9,4 ml de líquido (agua, leche con cacao, leche de fórmula), lo que proporciona una concentración final de 10 mg/ml. Debe utilizarse en las 2 horas siguientes a la mezcla. El sabor amargo puede enmascararse tomando mantequilla de cacahuete, crema de chocolate y avellanas o sirope de grosellas negras inmediatamente después de la administración de la dosis. SNG/PEG: mezclar el polvo para suspensión oral con agua. Observaciones: se puede administrar con la nutrición enteral.

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

	Conservar a T° ambiente, por debajo de 30° C y utilizar dentro de la fecha de caducidad indicada en el frasco
ODEFSEY® rilpivirina 25 mg/emtricitabina 200 mg/ tenofovir alafenamida 25 mg comp recubiertos con película	Administración: tomar con alimentos Triturar/partir: NO se recomienda triturar ni fraccionar. Rilpivirina es insoluble en agua en un amplio rango de pH y TAF es soluble pero presenta sabor amargo (comunicación Gilead enero 2017) Excipientes: contiene lactosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: no se recomienda
PIFELTRO® doravirina 100 mg comp.	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: NO se recomienda triturar ni fraccionar Excipientes: contiene lactosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: no se recomienda
PREZISTA® darunavir y genéricos 400, 600, 800 mg comp. recubiertos	Administración: tomar con ritonavir y con alimentos Triturar/partir: Se puede masticar o triturar y disolver en 20ml de agua (Scholten S. J Int AIDS Soc. 2010) SNG/GASTRO: un paciente recibió darunavir triturado por sonda orogástrica disuelto en 15-20 ml de agua consiguiendo control virológico y niveles adecuados (Kim. Can J Hosp Pharm 2014)
PREZISTA® darunavir 100mg/ml suspensión oral 200ml	Administración: tomar con ritonavir y con alimentos Excipientes: contiene metil parahidroxibenzoato de sodio (E219). Saborizante de fresa Observaciones: conservar a T° ambiente, no superior a 30°C. No refrigerar ni congelar. Evitar la exposición a excesivo calor. Conservar en el envase original. Dosificación equivalente para la solución oral y los comprimidos
REYATAZ® y genéricos atazanavir 200 y 300 mg cápsulas duras	Administración: tomar con alimentos. Puede administrarse con o sin ritonavir. No dar con IBP. Tomar 1-2 h antes de los antiácidos o 1-2 h antes ó 10h después de los anti-H2 Triturar/partir: las cápsulas pueden abrirse y dispersar su contenido en agua o mezclarlas con compota de manzana. Ingerir inmediatamente la mezcla. La biodisponibilidad de esta mezcla era del 91,4% en comparación con las cápsulas sin abrir y fue bien tolerada (comunicación BMS octubre 2008) Excipientes: contiene lactosa STP/YEYUNO: abrir las cápsulas y dispersar en 10ml de agua. Evitar sondas que no acaben en estómago, debido a su solubilidad pH-dependiente

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

	Observaciones: administrar junto con la NE para aumentar su biodisponibilidad
REYATAZ® atazanavir 50mg/1,5g polvo para solución oral (no comercializado en España)	Administración: tomar con alimentos. Puede administrarse con o sin ritonavir. Triturar/partir: el polvo puede mezclarse con una pequeña cantidad de agua, compota de manzana, leche o yogur (consumir antes de 3h tras mezclarlo). No mezclar con zumos o comidas con pH alto. STP/YEYUNO: evitar sondas que no acaben en estómago, debido a su solubilidad pH-dependiente
RETROVIR® zidovudina 250 mg cápsulas	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: las cápsulas se pueden abrir y dar con una pequeña porción de comida o con 5-10ml de agua fría del grifo (Chubaty A. http://www.hivclinic.ca/main/drugs_extra.html). Incluso sin abrir, las cápsulas pueden causar irritación gástrica (Nyberg CR. Top Antivir Med 2011). Disponible en solución oral 10 mg/ml genérico. Otra alternativa (a corto plazo) es emplear la zidovudina intravenosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: Abrir las cápsulas y dispersar en 30 ml de agua Observaciones: administrar separadamente de la NE, al menos una hora antes o dos horas después de su administración
REZOLSTA® darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con alimentos Triturar/partir: para asegurar la administración de la dosis completa tanto de darunavir como de cobicistat, el comprimido se debe tragar entero SNG/PEG: darunavir existe en solución y se podría asociar a ritonavir en suspensión oral (sobres). Datos de Stribild® y Symtuza® indican que cobicistat se podría triturar (Huesgen E. Pharmacotherapy 2016), pero no existen datos con Rezolsta®
Ritonavir genérico 100 mg comp recubiertos con película	Ver Norvir® (existe una presentación más adecuada en sobres para suspensión oral)
RUKOBIA® Fostemsavir 600 mg comprimidos de liberación prolongada	Administración: con o sin alimentos Triturar/partir: El comprimido de liberación prolongada debe tragarse entero con agua, y no debe masticarse, triturarse ni partirse
STRIBILD® elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina	Administración: tomar con alimentos Triturar/partir: elvitegravir y cobicistat son prácticamente insolubles

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

na 200 mg/ tenofovir 300 mg comprimidos recubiertos con película	en agua. Sin embargo, en voluntarios sanos, la administración de Stribild® triturado y mezclado con alimentación enteral fue bioequivalente a la administración del comprimido entero con el desayuno (referencia) para el AUC pero no para la $C_{\max}$ (diferencia sin importancia clínica) (Jongbloed-de Hoon M, 2017). Hay un caso descrito de supresión virológica adecuada en una paciente <i>naïve</i> que tomó Stribild® por vía oral triturado y mezclado con zumo y ocasionalmente añadiendo miel (Fulco PP. Am J health Syst Pharm 2014) Excipientes: contiene lactosa Observaciones: la administración del comprimido triturado de Stribild® junto con zumo durante varios meses, no afectó a la respuesta virológica e inmunológica de una paciente
SUSTIVA® efavirenz 50, 200mg cápsulas	Administración: tomarlo al acostarse, con el estómago vacío (especialmente las primeras semanas o cuando los efectos sobre el SNC sigan siendo molestos) Triturar/partir: administrar el contenido de la cápsula con 1-2 cucharaditas (de café) de alimentos. Mezclar con jalea de uva (es la que sabe mejor) o compota de manzana, yogurt, o leche infantil. Ingerir dentro de los siguientes 30 minutos. No consumir ningún alimento adicional hasta 2 horas después Excipientes: contiene lactosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: las cápsulas pueden abrirse, mezclarse con puré de manzana, jalea de uva o yogur natural o dispersarse en agua. Se debe administrar en 30 minutos. Comprimidos: cuando se trituró Atripla®, se disolvió en 5 ml de agua y posteriormente en 20 ml de Ora-Sweet® no fue bioequivalente (TDF $C_{\max}$ 40% mayor y AUC 20% mayor; EFV AUC ligeramente mayor; FTC similar). Valorar riesgo/beneficio Observaciones: efavirenz es insoluble en agua. Se puede mezclar con 10 ml de aceite MCT. Administrar separadamente de la nutrición enteral, al menos una hora antes o dos horas después de su administración. Los alimentos grasos aumentan su absorción en un 50%. No mezclar con polietilenglicol, puede disminuir su biodisponibilidad
SYMTUZA® darunavir 800mg/ cobicistat 150mg/ emtricitabina 200mg/ tenofovir alafenamida 10mg comp.	Administración: tomar con alimentos Triturar/partir: SI, se puede triturar. La biodisponibilidad de DRV y COBI no se modifica. El AUC de FTC no se modifica y la $C_{\max}$ ↓ 13%. Se reduce ligeramente la biodisponibilidad de TAF (AUC

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

↓ 19% y C _{máx} ↓ 29%) (Brown K. Clin Pharmacol Drug Rev 2019)	
Tenofovir disoproxilo genéricos comp 245 mg	Ver Viread®
TELZIR® fosamprenavir 700mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos. Siempre junto con ritonavir. Triturar/partir: triturar y dispersar en 30ml de agua. Emplear preferentemente la suspensión oral Excipientes: no contiene azúcar (Duggan JM Am J Health Syst Pharm 2015) SNG/PEG/STP/YEYUNO: triturar y dispersar en 30ml de agua Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la NE
TELZIR® fosamprenavir 50mg/ml suspensión oral 225 ml	Administración: en adultos debe tomarse sin alimentos y con el estómago vacío. En niños debe tomarse con alimentos con el fin de mejorar el sabor y asegurar la adherencia. Debe administrarse siempre con ritonavir Excipientes: contiene propilenglicol. Sabor a menta y a uva SNG/PEG: la solución debe diluirse en 20 ml de agua Observaciones: se conserva a T° ambiente o en nevera. No congelar. La refrigeración puede mejorar el sabor. Una vez abierto, considerar antes de 28 días.² En ayunas, los comprimidos de Telzir y la suspensión oral dieron lugar a una AUC similar, pero con la suspensión oral la C_{máx} fue un 14% superior. (No son bioequivalentes) (Duggan JM Am J Health Syst Pharm 2015)
TIVICAY® dolutegravir 10, 25 y 50mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos. En el caso de mutaciones de resistencia a inhibidores de la integrasa (Q148), tomar preferentemente con comida para aumentar la exposición al fármaco Triturar/partir: SI, los comprimidos pueden triturarse y añadirse a una pequeña cantidad de líquido o comida semisólida, consumir inmediatamente [comunicación Viiv, noviembre 2013] SNG/PEG STP/YEYUNO: existen dos casos clínicos de pacientes que recibieron Triumeq® por SNG consiguiendo respuesta virológica y en los que los niveles plasmáticos de fármaco se monitorizaron y fueron adecuados. En uno de ellos (Chrdle Int J STD AIDS 2019), se administró triturado por la noche a través de una sonda nasogástrica, que se mantuvo pinzada durante la noche y se abrió por la mañana drenando el contenido del estómago durante el

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

	día. El otro es el caso de una mujer que recibió un trasplante de corazón y pulmón que recibió Triumeq® triturado a través de SNG mientras recibía oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO VA). La farmacocinética de ARV se llevó a cabo durante y después de la ECMO. La $C_{máx}$ y el AUC fueron mayores para los 3 ARV durante la ECMO que después de la desintubación. No se realizaron ajustes de dosis de ARV y se mantuvo la supresión virológica durante 50 días de hospitalización (Blackman et al. Antiviral Ther 2020) Observaciones: formulación pediátrica en gránulos en desarrollo
TIVICAY® dolutegravir 5 mg comprimidos dispersables (medicamento extranjero)	Cuando se disperse, la cantidad de agua dependerá de la cantidad de comprimidos prescritos (ver instrucciones en prospecto, usar el vaso dosificador y la jeringa incluidos en el medicamento). Los comprimidos deben dispersarse completamente antes de tragarlos. Los comprimidos no se deben masticar, cortar ni triturar. La dosis se debe administrar dentro de los 30 minutos posteriores a su preparación. Si han pasado más de 30 minutos, la dosis se debe desechar y preparar una nueva dosis.
TRIUMEQ® dolutegravir 50mg/ abacavir 600 mg/ lamivudina 300 mg comp recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos. Triturar/partir: los comprimidos pueden triturarse y añadirse a una pequeña cantidad de líquido o comida semisólida, consumir inmediatamente SNG/PEG: triturar y dispersar en 20 ml de agua. Existen dos casos clínicos de pacientes que recibieron Triumeq® por SNG consiguiendo respuesta virológica y en los que los niveles plasmáticos de fármaco se monitorizaron y fueron adecuados. En uno de ellos (Chrdle Int J STD AIDS 2019), se administró triturado por la noche a través de una sonda nasogástrica, que se mantuvo pinzada durante la noche y se abrió por la mañana drenando el contenido del estómago durante el día. El otro es el caso de una mujer que recibió un trasplante de corazón y pulmón que recibió Triumeq® triturado a través de SNG mientras recibía oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO VA). La farmacocinética de ARV se llevó a cabo durante y después de la ECMO. La $C_{máx}$ y el AUC fueron mayores para los 3 ARV durante la ECMO que después de la desintubación. No se realizaron ajustes de dosis de ARV y se mantuvo la supresión virológica durante 50 días de hospitalización (Blackman et al. Antiviral Ther 2020) STP/YEYUNO: triturar y dispersar en 20 ml de agua Observaciones: en voluntarios sanos comparado con el comprimi-

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

	do entero en ayunas con 200 ml de agua (referencia), el comprimido triturados y diluido en 200 ml de agua dio lugar a un aumento del 26% en el AUC de DTG y del 30% en su $C_{m\acute{a}x}$ y triturado y mezclado con 250 ml de Nutrison® dio lugar a un aumento del 18% en el AUC y del 22% en la $C_{m\acute{a}x}$ (250 ml Nutrison® contienen 4 mg Fe, 3 mg Zn, 200 mg Ca y 57,5 mg Mg) (Roskam-Kwint M. JAC 2018)
TRIZIVIR® abacavir 300mg/zidovudina 300mg/lamivudina 150 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: tomar con o sin alimentos Triturar/partir: los comprimidos se pueden triturar; sin embargo, los tres componentes se encuentran comercializados por separado en solución SNG/PEG/STP/YEYUNO: pulverizar y dispersar en 20ml de agua. Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la NE
TRUVADA® y genéricos emtricitabina 200 mg/tenofovir 300 mg comprimidos recubiertos con película.	Administración: tomar con alimentos para mejorar la absorción de tenofovir Triturar/partir: se puede triturar el comprimido y disolver en aproximadamente 100ml de agua, zumo de uva o zumo de naranja. La estabilidad de la mezcla es desconocida por lo que se recomienda tomar inmediatamente Excipientes: cada comprimido contiene 96 mg de lactosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: triturar los comprimidos y disolver en 20ml de agua. La absorción de FTC y TDF no se vio comprometida cuando los comprimidos de Truvada® se trituraron, se disolvieron en 60ml de agua templada y se administraron por gastrostomía (Sandkovsky A. Pharmacotherapy 2012) Observaciones: administrar concomitantemente con la NE para aumentar la absorción de tenofovir
VEMLIDY® tenofovir alafenamida 25 mg	Administración: con alimentos Triturar/partir: si se trituran los comprimidos se reduce ligeramente la biodisponibilidad de TAF ($\downarrow$ 19% AUC; $\downarrow$ 29% $C_{m\acute{a}x}$) (datos con Symtuza®). Es poco probable que tenga importancia clínica (amplio margen terapéutico). Existe un caso publicado de administración de TAF triturado con carga viral indetectable a los 10 meses (Moore SE. AIDS 2020) Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la nutrición enteral
VIRAMUNE® nevirapina 10mg/ml	Administración: con o sin alimentos

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

suspensión oral (2,4 g de nevirapina en 240 ml de suspensión) (200 mg=20 ml)	Excipientes: sabor dulce. Contiene sacarosa (150 mg/ml) y sorbitol (162 mg/ml) SNG/PEG: administrar directamente STP/YEYUNO: diluir en 20ml de agua Observaciones: conservar a temperatura ambiente. Utilizar antes de 6 meses tras la apertura del frasco². La dosificación de la solución oral es equivalente con la de los comprimidos (Duggan JM Am J Health Syst Pharm 2015)
VIREAD® tenofovir disoproxil 123, 163, 204 y 245 mg compr con cubierta pelicular	Administración: con alimentos Triturar/partir: se puede triturar o masticar (tiene sabor amargo). Se puede disolver el comprimido triturado en al menos 100ml de agua, zumo de uva o de naranja y beber antes de 20 min (Chubaty A. http://www.hivclinic.ca/main/drugs_extra.html). Hay un caso descrito de supresión virológica adecuada en una paciente <i>naïve</i> que tomó Stribild® triturado y mezclado con zumo y ocasionalmente añadiendo miel (Fulco PP. Am J health Syst Pharm 2014) Excipientes: contiene Lactosa SNG/PEG/STP/YEYUNO: triturar y disolver en 10 ml de agua. La absorción de TDF no se vio comprometida cuando los comprimidos de Truvada® se trituraron, se disolvieron en 60ml de agua templada y se administraron por gastrostomía (Sandkovsky A. Pharmacotherapy 2012) Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la nutrición enteral
VIREAD® tenofovir disoproxil gránulos 33 mg/g 60g	Administración: tomar con alimentos. Cada cucharada de 1 g de gránulos contiene 33 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato). Para dosificar 245 mg son necesarias 7,5 cucharadas. Triturar/partir: los gránulos no deben triturarse. Deben mezclarse con comida blanda que no requiera ser masticada como yogurt, compota de manzana o potitos para bebé. Debe mezclarse una cucharada sopera de alimento por cada cucharada rasa de gránulos. Debe ingerirse de forma inmediata para evitar el sabor amargo. Los gránulos no deben mezclarse con líquidos porque flotan incluso después de agitar (Duggan JM. Am J Health Syst Pharm 2015). Excipientes: contiene 622 g de manitol/g de gránulos. Observaciones: almacenar a T° ambiente. Se realizó un estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos entre los gránulos y los comprimidos, administrados en dosis única con 120 ml de compota de manzana. El AUC fue similar, mientras que la C_{máx} fue un 26% menor con los gránulos (Duggan JM. Am J Health Syst Pharm 2015)

Tabla 27-3. Administración de fármacos antirretrovirales en pacientes con problemas de deglución o portadores de sondas de alimentación. (Ordenado por orden alfabético de nombre comercial)

VOCABRIA® Cabotegravir 30 mg comprimidos recubiertos con película	Administración: con o sin comida. Cuando se tome junto con rilpivirina comprimidos, se debe tomar con comida. Triturar/partir: Puede partirse por la mitad antes de ingerir. También puede triturarse y añadir a una pequeña cantidad de comida semisólida o líquido, e ingerirse inmediatamente (comunicación ViV, abril 2019). Excipientes: lactosa.
ZIAGEN® abacavir 300mg comp recubiertos con película	Administración: con o sin alimentos. Triturar/partir: triturar o partir y añadir a una pequeña cantidad de comida semisólida o líquido, la cual debe tomarse inmediatamente. SNG/PEG/STP/YEYUNO: triturar y dispersar en 20 ml de agua. Estable hasta 72h en nevera. Observaciones: se puede administrar concomitantemente con la nutrición enteral
ZIAGEN® abacavir 20mg/ml solución oral frasco de 240ml (600 mg=30 ml)	Administración: con o sin alimentos. Excipientes: contiene sorbitol 340 mg/ml (contraindicado en intolerantes a la fructosa). Sabor fresa-plátano SNG/PEG/STP/YEYUNO: Debido al alto contenido en sorbitol (70%) y riesgo de diarrea, se recomienda diluirlo en 30 ml o más de agua ¹ Observaciones: conservar a T° ambiente. Desechar a los 2 meses de la apertura del frasco ² . La dosificación es la misma para la sol. oral y los comp
Zidovudina genéricos 10mg/ml solución 200 ml (300 mg=30 ml; 250 mg=25 ml)	Administración: tomar con o sin alimentos Excipientes: contiene sacarosa y sorbitol. Sabor fresSNG/PEG/STP/YEYUNO: la solución debe diluirse con 30 ml de agua, por presentar una elevada osmolaridadObservaciones: conservar a temperatura ambiente. Una vez abierto 28 días de validez ² . La solución oral se dosifica igual que los comprimidos/cápsulas. Otra alternativa (a corto plazo) es emplear la zidovudina intravenosa

Comentarios: AUC: área de concentraciones plasmáticas frente al tiempo; C_{máx}: concentración plasmática máxima; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; NE: Nutrición enteral; PEG: gastrostomía endoscópica percutánea; RAL: raltegravir; SNC: sistema nervioso central; SNG: sonda nasogástrica; TDF: tenofovir; T°: temperatura. ¹Un elevado porcentaje de sorbitol (> a 10g/día) puede ocasionar molestias digestivas (aerofagia, distensión abdominal) y cantidades aún mayores (>20g/día) se sabe que son responsables de provocar diarrea, este problema puede reducirse diluyendo el líquido a administrar en unos 30ml o más de agua, especialmente en sondas post-pilóricas. ²Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera. ³Después de la administración de la mezcla efavirenz-alimentos, una pequeña cantidad adicional (aproximadamente 2 cucharillas de café) de alimentos debe añadirse al recipiente de mezclado vacío, agitar para dispersar cualquier residuo remanente del medicamento y administrar al paciente. ⁴Disponible a través de medicamentos en situaciones especiales AEMPS.

Tabla 27-4. Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores

Clase	Antirretroviral	Es sustrato de:	Es inductor de:	Es inhibidor de:
ITINN	Efavirenz	CYP2B6, 3A4 Glucuronidación UGT1A1 UGT2B7	CYP3A4 CYP2C19 (<i>in vivo</i> ; voluntarios sanos) CYP 2B6 Glucuronidación (UGT1A1) Autoinduce su propio metabolismo	CYP2C9 y 2C19 (<i>in vitro</i> ; sin embargo, <i>in vivo</i> ha habido informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas coadministrados con efavirenz. El efecto neto no está claro). 3A4 (<i>in vitro</i>) CYP2C8 UGT1A9 y UGT1A4 (<i>in vitro</i>) P-gp
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con efavirenz (ver otras fuentes): en general fármacos que sean sustratos de CYP3A4 de estrecho margen terapéutico. Inductores potentes que pueden reducir las concentraciones de efavirenz. No se recomienda <i>Hypericum</i> ni <i>Ginkgo biloba</i> . Medicamentos que prolongan el QT. En general efavirenz es inductor enzimático y puede reducir las concentraciones de otros fármacos.				
	Nevirapina	CYP3A4, 2B6, 2D6 Glucuronidación P-gp	CYP3A4 (induce su propio metabolismo), 2B6 P-gp	
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con nevirapina (ver otras fuentes): Inductores potentes que pueden reducir las concentraciones de nevirapina. No se recomienda <i>Hypericum</i> ni <i>Ginkgo biloba</i> . En general nevirapina es inductor enzimático y puede reducir las concentraciones de otros fármacos.				
	Etravirina	CYP3A4, CYP2C9/19 CYP2C18 glucuronidación (UGT1A3 y UGT1A8) (No es sustrato de P-gp)	CYP3A4 (débil)	CYP2C9/19 (débil) P-gp (débil)
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con etravirina (ver otras fuentes): Inductores potentes que pueden reducir las concentraciones de etravirina. No se recomienda <i>Hypericum</i> ni <i>Ginkgo biloba</i> . Etravirina es inductor enzimático y puede reducir las concentraciones de otros fármacos				

Tabla 27-4. Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores

Clase	Antirretroviral	Es sustrato de ¹ :	Es inductor de ¹ :	Es inhibidor de ¹ :
IT/NN	Rilpivirina	CYP3A4 (No es sustrato de P-gP		P-gp (<i>in vitro</i>; aunque no afectó la farmacocinética de digoxina, no se puede descartar acúmulo de otros sustratos más sensibles de la P-gp como dabigaran: precaución) MATE-2K (<i>in vitro</i>; significado clínico incierto)
	Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con rilpivirina (ver otras fuentes) ² : en general, fármacos que puedan aumentar el metabolismo de rilpivirina (inductores del CYP3A4) o alterar el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones contraindicados) (nota: puede darse con antihistamínicos H2 tipo ranitidina: 12 h antes o 4 h después de rilpivirina; con antiácidos: 2 h antes o 4 h después de rilpivirina). Ver ajuste de dosis cabotegravir/rilpivirina LA y rifabutina tabla 27-5. <i>Nota:</i> en voluntarios dosis mayores a las terapéuticas de RPV (75 mg/24 h y 300 mg/24 h) prolongaron el intervalo QTc en el ECG. A la dosis de 25 mg/24h no se produce efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QT. Usar con precaución conjuntamente con medicamentos con riesgo conocido de <i>Torsade de Pointes</i> .			
	Doravirina	CYP3A4	No es de esperar que se produzcan interacciones relevantes con los sustratos del citocromo P-450 ni a nivel de transportadores. Es inductor débil de CYP3A4: precaución con sustratos sensibles como tacrolimus o sirolimus (los niveles de estos inmunosupresores podrían reducirse levemente)	
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con doravirina (ver otras fuentes) ² Inductores potentes del CYP3A4. Con inductores moderados como rifabutina, aumentar la dosis de doravirina a 100 mg/12h. Con inhibidores del CYP3A4 no se requiere ajuste de dosis.				
IP	Atazanavir	CYP3A4 Glucuronidación P-gp	CYP2C8 (con ATV/r) Una interacción clínicamente importante entre ATV/r y los sustratos del CYP2C8 es poco probable ³	CYP3A4 CYP2C8 (débil) ³ UGT 1A1 ³ y UGT 1A3 P-gp (moderado) ⁴
	Darunavir/r	ver ritonavir		
	Lopinavir/r	ver ritonavir		

Tabla 27-4. Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores

Clase	Antirretroviral	Es sustrato de:	Es inductor de:	Es inhibidor de:
IP	Ritonavir	CYP3A4 > CYP2D6 P-gp	CYP1A2, 2B6 2C19 (potente) y en menor medida 2C9, 2C8 (in vivo), glucuronidación (UGT1A4) Autoinduce su propio metabolismo	CYP3A4 (potente) y 2D6 P-gp (potente inicialmente; puede reducirse en el transcurso del tiempo) ⁴
	IP/r	Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con IP potenciados con ritonavir (ver otras fuentes) ² : Con ATV/r: fármacos que puedan alterar el pH gástrico: inhibidores de la bomba de protones -IBP- contraindicados. Si IBP inevitable, ATV/r 400/100 mg/24h y estrecha monitorización. La dosis diaria del IBP no debe exceder 20 mg de omeprazol o su equivalente y debe administrarse 12 antes de ATV/r. (Nota: en pacientes que no estén tomando tenofovir pueden administrarse antihistamínicos H2 sin superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor, equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día como máximo, considerar ATV/r 400/100 mg/24h. En pacientes que estén tomando tenofovir, si se administra una antihistamínicos H2 dosificar ATV/r 400/100 mg/24h y no superar 40 mg/12h de famotidina o equivalente. Es preferible administrar ATV/r 10 horas después ó 2 horas antes de los antihistamínicos H2. Los antiácidos deben administrarse 1 hora antes ó 2 horas después de atazanavir). Evitar también fármacos de estrecho margen terapéutico que sean metabolizados mayoritariamente mediante CYP3A4 ó CYP2D6, que pueden acumularse y presentar toxicidad importante. Con ATV/r, LPV/r y SQV/r: Evitar fármacos que puedan prolongar el intervalo QT		
Inhibidores de la entrada	Enfuvirtide	Al ser un péptido se elimina mediante catabolismo proteico. No es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P-450. Ausencia de interacciones clínicamente importantes. Niacina (se recomienda precaución por riesgo de respuesta inmune excesiva a nivel epidérmico)		
	Maraviroc	CYP3A4 P-gp	Otros medicamentos que actúan sobre el CYP3A4 pueden modificar las concentraciones de maraviroc. Sin embargo, es poco probable que maraviroc modifique las concentraciones de otros fármacos. Maraviroc in vitro inhibe la P-gp. Maraviroc no afectó la farmacocinética de digoxina; sin embargo, no se puede descartar un acúmulo de otros sustratos más sensibles de la P-gp como dabigatran	
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con maraviroc (ver otras fuentes) ² : En general, combinaciones de dos inductores enzimáticos importantes (p.ej: rifampicina + efavirenz)		

Tabla 27-4. Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores

Clase	Antirretroviral	Es sustrato de:	Es inductor de:	Es inhibidor de:
Inhibidores de la entrada	Fostemsavir	CYP3A4 P-gp Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con atazanavir no potenciado (ver otras fuentes): rifampicina e inductores potentes de CYP3A4, grazoprevir, voxilaprevir.		
	Ibalizumab	Ausencia de interacciones clínicamente importantes.		
Inhibidores de la integrasa del VIH	Raltegravir	UGT1A1 (No es sustrato del citocromo P-450) P-gp no juega un papel importante Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con raltegravir (ver otras fuentes): No se recomienda su administración con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ni simultáneos ni espaciados) ni con metales catiónicos como el zinc (en cambio los suplementos de carbonato calcio no interaccionan de forma importante con RAL/12h). No se han descrito otras asociaciones contraindicadas con RAL. Con rifampicina, la ficha técnica recomienda valorar ↑ de dosis de RAL a 800 mg/12h; se investiga poder mantener dosis estándar. No hay datos con otros inductores potentes del UGT1A1 (carbamazepina, fenobarbital o fenitoína). La dosis 1200 mg/24h al tener una C_{min} menor es más sensible a la presencia de inductores: no asociar a inductores potentes. Con RAL una vez al día evitar antiácidos ya sea juntos o separados, incluso los de calcio.		<i>In vitro:</i> no inhibe UGT1A1 ni UGT2B7; sin embargo según un estudio clínico, <i>In vivo</i> puede existir cierta inhibición de la UGT1A1 (probablemente poca importancia clínica) No inhibe P-gp
	Dolutegravir	UGT1A1 (mayoritario) CYP3A4 (minoritario) <i>In vitro</i> es sustrato de UGT1A3, UGT1A9 y de los transportadores BCRP y P-gp Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con dolutegravir (ver otras fuentes): en general, fármacos que puedan aumentar su metabolismo (inductores del CYP3A4) o que contengan cationes como los antiácidos, preparados		Transportadores OCT2 y MATE 1 (La inhibición de los transportadores OAT1 y 3 probablemente carezca de importancia clínica <i>in vivo</i>) ³ P-gp: una interacción parece poco probable No inhibe UGT1A1 ni 2B7 ³

Tabla 27-4. Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores

Clase	Antirretroviral	Es sustrato de:	Es inductor de:	Es inhibidor de:
Inhibidores de la integrasa del VIH		multivitamínicos y sean administrados simultáneamente. DTG debe administrarse 2h antes ó 6h después de los cationes o suplementos/preparados multivitamínicos. Con carbonato de calcio o fumarato ferroso puede administrarse el DTG conjuntamente con el antiácido siempre que se tomen con alimentos. En presencia de resistencia a INI, evitar estos productos.		
	Bictegravir	CYP3A y UGT1A1 P-gp y BCRP		OCT2 y MATE1 (carece de importancia clínica)
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con bictegravir (ver otras fuentes) ² : no se recomiendan fármacos que puedan disminuir su metabolismo (inhibidores de ambos: UGT1A1 y CYP3A4) como atazanavir. Los que pueden aumentar su metabolismo (inductores de ambos: UGT1A1 y CYP3A4) como rifampicina o <i>Hypericum</i> están contraindicados. Precaución con fármacos que puedan inhibir a la vez P-gp y BCRP (como macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir, etc). Suplementos que contengan magnesio y/o aluminio y sean administrados simultáneamente (debe administrarse bictegravir 2h antes o administrarse con alimentos 2h después de los antiácidos). Tampoco debe administrarse concomitantemente con suplementos de hierro en ayunas (se debe administrar bictegravir 2 h antes de la administración de suplementos de hierro, o tomar los dos juntos con alimentos). Con carbonato cálcico no se produce interacción importante.		
Cabotegravir		UGT1A1 y, en menor medida, UGT1A9. P-gp y BCRP		OAT1/3 (in vitro)
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con cabotegravir: Los inductores metabólicos potentes están contraindicados (riesgo de reducción de eficacia). Tampoco se recomienda con el resto de inductores leve-moderados, dado que pueden afectar la PK de RPV IM que se administra conjuntamente. Ver tabla 27-5 ajuste de dosis cabotegravir/rilpivirina LA y rifabutina.		
Elvitegravir (ver cobicistat- que se emplea como potenciador farmacocinético)		CYP3A4 (mayoritario) UGT1A1/1A3 (minoritarios)	Inductor de escasa potencia sobre CYP2C9 y UGT e Inductor débil de CYP3A4	Inhibidor débil de P-gp
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con elvitegravir (ver otras fuentes) ² : en general, evitar fármacos que puedan reducir su eficacia (inductores del CYP3A4) o los antiácidos (espaciando 4h el antiácido se evita esta interacción) Ver también cobicistat		

Tabla 27-4. Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores

Clase	Antirretroviral	Es sustrato de ¹ :	Es inductor de ¹ :	Es inhibidor de ¹ :
Potenciador fármaco-cinético	Cobicistat	CYP3A4 (mayoritario) CYP2D6 (minoritario) (no es sustrato de UGT)	A diferencia de ritonavir, no se espera que cobicistat induzca al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 Debe tenerse en cuenta cuando se sustituye ritonavir por cobicistat en presencia de fármacos que empleen estas vías metabólicas	CYP3A4 (potente) CYP2D6 (débil) P-gp (potencia similar a RTV) BCRP en intestino MATE1 OATP1B1 y OATP1B3 en hígado
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con elvitegravir/cobicistat, atazanavir/cobicistat y darunavir/cobicistat (ver otras fuentes)²: evitar fármacos de estrecho margen terapéutico que sean metabolizados mayoritariamente mediante el CYP3A4, que pueden acumularse y presentar toxicidad importante. No se recomienda la administración concomitante de cobicistat con medicamentos que son inductores potentes, moderados o débiles del CYP3A dado que puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y, en consecuencia, una disminución de las concentraciones del fármaco potenciado pudiendo dar fracaso terapéutico				
Inhibidores de la cápside	Lenacapavir	CYP3A4 UGT1 P-gp		CYP3A4 (moderado)
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con lenacapavir. Contraindicado con rifampicina. Precaución con sustratos de CYP3A4 con estrecho margen terapéutico				

Notas: ¹Se indican en **negrita** los datos procedentes de la ficha técnica del producto (FT). ²Fuentes de información adicional sobre interacciones: <http://www.interaccionesvih.com>, <http://www.hiv-druginteractions.org/>, <http://app.hivclinic.ca/>, <http://www.hivmedicationguide.com/> así como la ficha técnica de los fármacos y la información ofrecida por paneles de expertos, autoridades sanitarias y las distintas compañías farmacéuticas. ³Datos procedentes de la ficha técnica americana de los productos. ⁴Potencia inhibidora inversamente proporcional a la IC50: LPV/r 10,3 µM > NFV 19,9 µM > RTV 39,6 µM > ATV 67,8 µM > SQV 100 µM > APV/IDV/DRV > 100 µM. ⁵Los efectos de TPV/r sobre el CYP3A4 y la P-gp son complejos y diferentes tras la primera dosis o en estado de equilibrio estacionario (dosis múltiples). Tras la primera dosis inhibe de forma leve el CYP1A2 y el CYP2C9, inhibe de forma moderada el CYP3A4/5 hepático, el CYP2D6 y la P-gp intestinal e inhibe de forma potente el CYP3A4 intestinal. En estado de equilibrio inhibe de forma moderada del CYP3A4/5 hepático, inhibe de forma potente el CYP2D6 y el CYP3A4/5 intestinal, induce el CYP1A2 y el CYP2C9 y tiene efecto mínimo inductor sobre la P-gp. El efecto neto de TPV/r sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos del CYP3A4 y de la glicoproteína-P dependerá de la afinidad por los mismos y es difícil de establecer. ⁶Precaución: datos contradictorios con ritonavir

Tabla 27-5 FAR con menor riesgo como causantes de interacciones. Precauciones a tener en cuenta como receptores de interacciones

ARV	Fármacos que alteran el pH gástrico			Inductores potentes	Inductores moderados-potentes	Inhibidores potentes	Transportadores	Interacciones farmacodinámicas	
	antiácidos	IBP	anti-H2	rifampicina	rifabutina	ketoconazol			
RAL	espaciar ✓	✓	✓✓	↑ 800mg/12h RAL	✓	✓✓	✓	✓✓	✓ ✓
DTG	espaciar ✓	✓	✓✓	↓ 54% ↑ 50 mg/12h DTG (con alimentos)	↓ 5% DTG (no ajuste) con rifabutinaP (otros induct.): 50 mg/12h (con alimentos) ✓	✓	P ↑ Cr ↑ metformina (máx 1g/día) X fampridina ✓		✓
BIC	espaciar ✓	✓✓	✓	X ↓ 75% BIC	↓ 38% BIC X (por ↓ TAF) ✓ X si también inhiben UGT1A1 (ATV)	✓	Metformina: P (FR alterada)		✓
✓ CAB LA	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	P ↑ metotrexate		✓
		✓		X ↓ 59% CAB vo X ↓ 46% CAB LA	↓ CAB vo (= dosis) CAB LA* ✓				
DOR	✓✓	✓	✓✓	✓	X ↓ 88% DOR	↑ 100 mg/12h DOR ✓	✓✓	✓	✓
RPV	espaciar	X	espaciar	↓ 80% RPV	↑ 50 mg/día RPV ✓	✓ (=dosis) P ↑ QT	P (inhibe P-gp)		P ↑ QT
RPV LA	✓✓	✓	✓✓	✓	X ✓	RPV LA*	✓ (=dosis) P ↑ QT	P (inhibe P-gp)	P ↑ QT
MVC	✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓ 600 mg/12h MVC (150 mg/12h asociado a inhibidor potente) ✓	✓ 150 mg/12h MVC	P (inhibe P-gp)		✓

Símbolos: ✓ se puede asociar (se indica el ajuste de dosis requerido); X no emplear la asociación (contraindicado o no recomendado); P: usar con precaución. *Si rifabutina se inicia antes o durante la 1ª dosis de CAB/ RPV, la siguiente administración debe realizarse a los 15 días de la primera y luego continuar una vez al mes. Para cabotegravir im + rifabutina la dosis de tratamiento es de una dosis de carga de 600 mg y la de continuación puede ser de 400 ó 600 mg/mes, mientras que la de profilaxis debe ser de 600 mg/mes. Para rilpivirina + rifabutina la dosis de carga es de 900 mg y la de continuación de 600 mg/mes, junto con rilpivirina 25 mg/día oral. Este ajuste debe mantenerse hasta 15 días después de suspender la rifabutina. Luego se puede continuar con la pauta habitual de cada 2 meses.

Tabla 27-6. Valores de referencia para la concentración de los fármacos antirretrovirales

<i>Fármaco</i>	<i>Tiempo de muestreo</i>	<i>Rango terapéutico (ng/ml)</i>
ITINN		
Efavirenz	12 h post dosis	1000- 4000
Etravirina	Cmin	> 300
Nevirapina	Cmin	3000- 6000
Rilpivirina	Cmin	> 20
IP		
Darunavir	Cmin	> 550
Amprenavir	Cmin	> 400
Atazanavir	Cmin	150- 800
Lopinavir/ritonavir	Cmin	1000- 7000
Saquinavir	Cmin	100- 250
Tipranavir	Cmin	> 20500
INI		
Dolutegravir	Cmin	> 64
Elvitegravir	Cmin	> 45
Raltegravir	Cmin ¹	> 40
Inh CCR5		
Maraviroc	Cmin	> 50
ITIANt		
Tenofovir DF (niveles de TFV)	Cmin	10- 180

Nota: ¹Dado el bajo valor predictivo de la Cmin de raltegravir, considerar el cálculo del área bajo la curva. Adaptado de: Cattaneo D. *Ther Drug Monit.* 2020 Feb;42(1):64-74. doi: 10.1097/FTD.0000000000000684. PMID: 31393332.

Tabla 27-7. Posibles indicaciones de monitorización terapéutica (MT) de los antirretrovirales

1. En caso de sospecha de malabsorción del fármaco
2. Si existen posibles interacciones farmacocinéticas que pueden provocar un cambio significativo en las concentraciones plasmáticas del fármaco
3. Cuando se administren de forma simultánea 2 o más fármacos con posible influencia en la actividad del citocromo P450
4. En pacientes con insuficiencia hepática
5. En pacientes con variaciones importantes en su masa corporal comparados con la población general
6. En mujeres embarazadas
7. En población pediátrica
8. Si hay un cambio fisiológico relevante en el paciente que pueda provocar variaciones en los niveles del fármaco, p. ej cirugía bariátrica o resecciones intestinales
9. Para evaluar una respuesta virológica deficiente a un tratamiento concreto, p ej ante la sospecha de mala adherencia
10. En estudios de intensificación en pacientes que han tenido un fracaso terapéutico previo, para conseguir una máxima exposición al fármaco limitando el riesgo de toxicidad
11. En pacientes que presentan efectos adversos al tratamiento con medicamentos y que pudieran beneficiarse de una reducción de la dosis manteniendo niveles terapéuticos
12. En el futuro, posible potencial para ajuste individualizado del intervalo de administración para presentaciones *long acting* en pacientes p.ej con sobrepeso, embarazo o ante interacciones complejas, entre otros

Tabla 27-8. Recomendaciones para realizar correctamente la monitorización terapéutica (MT) de fármacos antirretrovirales

-
1. Considerar la monitorización terapéutica (MT) únicamente en las indicaciones adecuadas (véase tabla 27-7)
 2. Monitorizar aquellos fármacos para los que se dispone de información acerca de concentraciones mínimas efectivas (véase tabla 27-6)
 3. Obtener las concentraciones mínimas ($C_{\min}$) para monitorizar la eficacia y las concentraciones máximas ($C_{\max}$) para monitorizar la toxicidad
 4. Es muy importante la obtención e identificación adecuada de la muestra. Se considera información indispensable:
 - a) Identificación del paciente
 - b) Dosis y frecuencia de administración del fármaco
 - c) Día y hora de la última dosis
 - d) Día y hora de la extracción de la muestra
 - e) Medicación concomitante
 - f) Indicación para MT
 5. Enviar las muestras para MT a laboratorios que participen tanto en controles de calidad internos como externos
-

Capítulo 28

Enfermedades asociadas a la infección por el VIH, comorbilidades y envejecimiento

Alexy Inciarte, Ana González-Cordón, Jhon Rojas, Alberto Foncillas, Berta Torres, Pere Domingo, Arkaitz Imaz, Eugenia Negredo, María Saumoy, Daniel Podzamecz, Esteban Martínez

Valoración del riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial

Dislipemia

Diabetes mellitus

Tabaquismo

Osteoporosis

Enfermedad renal

Trombosis

El aumento de la expectativa de vida como resultado de la terapia antirretroviral efectiva ha conllevado el aumento de comorbilidades propias del envejecimiento que tienen una repercusión importante en este grupo de población. Muchas comorbilidades en las personas con infección por VIH son más frecuentes que en la población general y tienen un impacto en la calidad de vida y en la mortalidad de los pacientes con VIH. Las principales comorbilidades que se presentan en PVIH son enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad renal y ósea. Cabe también destacar el tabaquismo como un factor de riesgo prevalente en esta población.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La población con infección por VIH presenta mayor morbilidad cardiovascular debida a las siguientes condiciones:

- ☐ mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como el tabaquismo, la *diabetes mellitus* y la dislipemia
- ☐ inmunosupresión, inmunoadactivación y la inmunosenescencia
- ☐ efecto directo del VIH
- ☐ efectos tóxicos de fármacos antirretrovirales

Los pacientes con infección por VIH con un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovas-

*Valoración del riesgo cardiovascular
en el paciente con infección por VIH*

Parámetros Clave para evaluar

<i>Historia Clínica</i>	Edad, Sexo. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular
<i>Valoración Sanitaria</i>	Tabaquismo y otras drogas
<i>Valoración Antropométrica</i>	Presión arterial
<i>Valoración Dietética</i>	Peso, Talla e IMC. Perímetro de Cintura. Distribución de la grasa corporal
<i>Valoración de la Actividad Física</i>	Recordatorio de la dieta de las últimas 24h
<i>Valoración Bioquímica</i>	Frecuencia y patrón del consumo de alimentos
	Tipo de ejercicio, tiempo e intensidad
	Glucosa basal y HbA _{1c} (si glucosa alterada)
	Perfil Lipídico: Colesterol total, LDL-Colesterol
	HDL-Colesterol, Colesterol-no-HDL, triglicéridos.
	Función renal

culares son aquellos con más edad, más presencia de factores de riesgo clásicos (como el tabaco, la diabetes o la hipertensión), más tiempo de evolución de la infección, o mayor compromiso inmunológico. Los pacientes que en el pasado desarrollaron lipodistrofia tienen más riesgo de diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular.

Existen varias ecuaciones para realizar el cálculo del riesgo cardiovascular (RCV). En general, todas infraestiman el riesgo cardiovascular real en personas con infección por VIH. Aunque se han desarrollado modelos específicos incluyendo parámetros relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral (TAR) (grupo de estudio del DAD), éstos no han demostrado mayor precisión en la cuantificación del riesgo RCV en población VIH comparado con las ecuaciones empleadas en la población general (Framingham, SCORE o Regicor). La ecuación ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) de la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) ha demostrado una mayor capacidad de predicción que la ecuación de Framingham en PVVIH con riesgo CV medio/alto en Estados Unidos, pero no se dispone de datos en Europa.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La prevalencia de hipertensión arterial es de 15-25% en la población con VIH. Sin embargo, existen factores específicos asociados a su aparición como son CD4 bajos o la presencia de lipodistrofia. La presión arterial se debe evaluar en reposo y si existen dudas considerar la medición ambulatoria de la presión arterial.

Para la valoración de los pacientes con hipertensión se debe realizar pruebas de función renal y perfil lipídico, así como un electrocardiograma al año. En pacientes seleccionados la medición del índice-tobillo, ecocardiograma, ecodoppler carotídeo y fondo de ojo. En casos

seleccionados se debe realizar un despistaje de causas de hipertensión secundaria.

El tratamiento debe ser secuencial. La dieta baja en sodio, el ejercicio físico regular, la reducción de peso y el ejercicio físico deben considerarse como la primera medida de tratamiento. En cuanto al tratamiento farmacológico, es aconsejable no usar dosis progresivas de un solo fármaco de entrada; más bien, asociar otro fármaco antihipertensivo para conseguir el efecto deseado y de esta forma aumentar la sinergia evitando el riesgo de toxicidad. De ser posible es recomendable la asociación medicamentosa con combinaciones en una sola pastilla para aumentar la adherencia.

DISLIPIDEMIA

El objetivo principal del tratamiento de la dislipidemia se basa en la reducción de los niveles de colesterol LDL en sangre, este dependerá del riesgo cardiovascular de un paciente determinado. Como idea general, a mayor riesgo, cuanto más temprano se trate, cuanto más intensivo sea, mayores serán los beneficios según demuestran las evidencias clínicas. Es necesario considerar siempre una modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio físico). El fármaco que consideramos de primera elección es la atorvastatina por su coste, su eficacia y tolerabilidad y por la gran experiencia de uso, aunque la rosuvastatina o la pitavastatina son posibles alternativas si el paciente toma un potenciador como ritonavir o cobicistat por el riesgo de interacciones. Está contraindicado el uso de simvastatina con potenciadores como ritonavir y cobicistat. La dosis debe ser escalada de acuerdo con la respuesta o la presencia de toxicidad. Cuando la respuesta es insuficiente o en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular se puede asociar ezetimibe. En los pacientes con alto riesgo, en el caso de que la respuesta sea insuficiente o exista intolerancia a las estatinas, se puede considerar el tratamiento con los nuevos fármacos anti-PCSK9 (evolocumab, alirocumab), con los que ya hay cierta experiencia en PVVIH y no presentan interacciones con los fármacos antirretrovirales. La hipertrigliceridemia merece tratamiento farmacológico cuando los triglicéridos sean persistentemente mayores de 500 mg/dL. En este caso se usarán fibratos o ácidos grasos omega 3; si es necesario, se pueden usar ambos.

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA DISLIPIDEMIA

<i>Estatinas de alta intensidad</i> <i>Reducción de LDLc $\geq$ 50%</i>	<i>Estatinas de intensidad moderada</i> <i>Reducción de LDLc 30-50%</i>	<i>Estatinas de baja intensidad</i> <i>Reducción de LDLc < 30%</i>
Atorvastatina 40-80mg ¹	Atorvastatina 10-20 mg	Pravastatina 10-20 mg
Rosuvastatina 20-40mg ¹	Rosuvastatina 10 mg	Pitavastatina 1 mg
	Pitavastatina 2-4 mg	Fluvastatina 20-40mg
	Pravastatina 40mg	
	Fluvastatina 40mg	

Comentarios: ¹Riesgo de interacciones importantes con el uso de inhibidores de proteasa potenciados.

Fibratos	TG	Reducción esperada		
		Colesterol total	Colesterol LDLc	Colesterol HDL
Fenofibrato 200 mg	-30%	-15%	-25%	+10-20%
Gemfibrozilo 900mg	-40%	-10%	-15%	+10-20%

Inhibidores de absorción del colesterol	Reducción esperada		
	Colesterol LDLc	Colesterol HDL	
Ezetimibe 10 mg	-19%	+3%	
Ezetimibe + Estatinas	-21% + (efecto reductor de la estatina)	+10-20%	

Anti-PCSK9	TG	Reducción esperada		
		Colesterol total	Colesterol LDLc	Colesterol HDL
Evolcumab 140 mg/2 semanas 420 mg/mes	-16%	-15%	-61,3%	+8.1%
Alirocumab 150 mg/2 semanas 300 mg/mes	-33%	-10%	-58%	+8%

DIABETES MELLITUS

La incidencia de *diabetes mellitus* en PVVIH es cuatro veces mayor que en la población general, entre un 7 a 13% según las cohortes estudiadas, por lo que se recomienda un cribado al inicio del diagnóstico y anual a partir de los 45 años. Los factores de riesgo generales son: Edad, perímetro abdominal, nivel socioeconómico bajo, aumento del índice de masa corporal (IMC), diabetes gestacional y raza negra; mientras que los factores de riesgo más específicos de la población VIH son: lipoatrofia, coinfección por virus de hepatitis C o hipogonadismo.

El estudio habitual tras el diagnóstico debe incluir glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada y albuminuria como rastreo de nefropatía. La insulino resistencia se puede determinar en estadios precoces con la medición de los niveles de insulina y péptido C, aunque no es la práctica habitual, se puede contemplar en casos seleccionados de disglucemia. El diagnóstico y la monitorización se realizan mediante determinación de hemoglobina glicosilada, debiéndose individualizar los objetivos. En jóvenes se recomienda un objetivo de HbA_{1c} inferior a 7 y en pacientes mayores con más comorbilidades y riesgo de hipoglucemia, entre 7 y 8.

El tratamiento inicial debe ser individualizado en cuanto a los objetivos y la terapia específi-

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS

<i>Intervención</i>	<i>Dosis</i>	<i>Reducción HbA1c</i>	<i>Efectos secundarios</i>	<i>Interacciones</i>	<i>Comentarios</i>
Estilo de vida	Dieta y ejercicio	1-2%	No	No	Adherencia escasa
Metformina	850-2500 mg/día	1-2%	Diarrea, meteorismo	Valorar ajuste de dosis con DTG, BIC y COBI	Bajo coste No en acidosis láctica ni ERC
Sulfonilureas	1-3 comp/día	1%	Hipoglucemia, aumento de peso	Valorar ajustar dosis cobicistat, IP, ITINN	Bajo coste
Inhibidores-DPP4	1-2 comp/día	0,75%	Escasos Rino-faringitis, angioedema	Valorar ajustar dosis con cobicistat, IP, ITINN	Poca experiencia en VIH
Análogos GLP-1	1 iny/24h-sem	0,75-1%	Náuseas, vómitos, pancreatitis	Tomar RIL y ATA separados	En obesidad (IMC>30Kg/m ²)
Pioglitazona	15- 45 mg/día	0,5-1,4%	Edema, insuficiencia cardíaca, fracturas	Valorar ajuste de dosis con ITINN	Cáncer de vejiga urinaria
Inhibidores SGLT2	1 comp/día	0,75-1%	Infecciones genitourinarias, cetoacidosis euglucémica	Potencial ajuste de dosis de canagliflozina con RTV	No experiencia. Reducción de la mortalidad en población no VIH
Insulina	variable	Sin límite	Hipoglucemia, ganancia de peso	No	Nuevas insulinas en desarrollo

ca. Es necesario considerar siempre una modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio físico). Se recomienda utilizar metformina como tratamiento preferente inicial, en pacientes con diabetes establecida e insulino resistencia, en estos últimos la introducción de medidas higienico dietéticas retrasan la aparición de la diabetes. Tras el tratamiento inicial se puede realizar un control con hemoglobina glicosilada a los tres meses, añadiendo un segundo agente como un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), un inhibidor del cotransportador sodio- glucosa tipo 2 (SGLT2), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), una sulfonilurea o pioglitazona. Los fármacos tales como los SGLT2 y GLP1 han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular en pacientes sin infección por VIH, siendo éstos los de elección en pacientes con historia de eventos cardiovasculares.

Si el tratamiento con dieta, ejercicio y la combinación de 2-3 antidiabéticos orales no son efectivos se debe considerar el uso de insulina, realizando consulta con un endocrinólogo.

AUMENTO DE PESO RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Existe evidencia actual sobre un posible aumento de peso asociado a ciertos fármacos como INSTI de segunda generación (dolutegravir, bictegravir y cabotegravir, aunque con menos datos publicados con bictegravir y cabotegravir) y a TAF (la mayoría de la evidencia con este último surge de estudios tras cambio desde TDF, no estando claro si es por pérdida de un efecto «protector» de TDF o un efecto directo de TAF, o ambos).

Se ha evidenciado ganancia de peso tanto en estudios en PVVIH que inician o cambian tratamiento antirretroviral como en estudios de profilaxis preexposición. Entre los factores de riesgo asociado a la ganancia de peso se encuentran: $CD4 < 200$, sexo femenino, raza negra, IMC < 20 , comorbilidad psiquiátrica, algunos de estos factores podrían deberse a un retorno a la normalidad, o algún factor individual que contribuye a la ganancia de peso en sí.

A pesar que existen datos en modelos animales de adipogénesis, lipogénesis, fibrosis y estrés oxidativo; con el consecuente desarrollo de insulino resistencia, no se ha podido demostrar en ensayos clínicos en humanos que el tratamiento antirretroviral se asocie al desarrollo de insulino resistencia y/o aparición de diabetes mellitus. Sin embargo se necesitan más estudios con un diseño metodológico adecuado para evaluar estas hipótesis.

Datos de la cohorte observacional de Modena a través de estudios Densitometría y Tomografía axial computarizada en los pacientes que tienen un aumento de IMC $>5\%$, no sugieren la aparición de tejido graso de distribución anormal, el aumento viene dado por el aumento de grasa subcutánea periférica, pero no a expensas de aumento de grasa visceral, por tanto se podría inferir un aumento de la mejora de la calidad del tejido graso

TABAQUISMO

Los efectos perniciosos del tabaquismo sobre el riesgo de cáncer y la mortalidad son mayores en PVVIH respecto a la población general. El abandono del hábito tabáquico se ha asociado a una progresiva disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, de neumonía y de cánceres relacionados con el tabaco. En este contexto, es de fundamental importancia, evaluar el hábito tabáquico en PVVIH, así como recomendar su abandono y acompañar en el proceso.

Evaluación del hábito tabáquico

El proceso de abandono del tabaco no es puntual ni se produce de forma tempestiva. La realización de un seguimiento permite evaluar la evolución del paciente para la deshabituación del tabaquismo.

Existen distintos tests para conocer el grado de dependencia: Fagestrom (dependencia física), Glover Nilson (dependencia psicológica) y Richmond (motivación para dejar de fumar).

TEST DE FAGERSTRÖM

Este cuestionario sirve para valorar el nivel de adicción o dependencia al tabaco (nicotina)

PREGUNTA	RESPUESTA		
	0	1	2
1. ¿Cuánto tiempo transcurre desde que se levanta hasta el primer cigarrillo?			
Menos de 30 minutos: 1			
Más de 30 minutos 0	☐	☐	☐
2. ¿Tiene problemas para no fumar en lugares prohibidos (hospitales, cines)?			
Si: 1			
No: 0	☐	☐	☐
3. ¿Qué cigarrillo le costará más suprimir?			
El primero de la mañana: 1			
Cualquier otro: 0	☐	☐	☐
4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?			
15 o menos: 0			
16 a 25: 1	☐	☐	☐
26 o más: 2			
5. ¿Fuma más durante las primeras horas del día que el resto del día?			
Si: 1			
No: 0	☐	☐	☐
6. ¿Fuma cuando está enfermo en la cama?			
Si: 1			
No: 0	☐	☐	☐
7. ¿Cuál es el nivel de nicotina de su marca de cigarrillos?			
0,9 mg o menos: 0			
1,0- 1,2 mg: 1	☐	☐	☐
1,3 mg o más: 2			
8. ¿Inhala el humo?			
Nunca: 0			
A veces: 1	☐	☐	☐
Siempre: 2			

PUNTUACIÓN FINAL

Interpretación del resultado:

Menos de 7: Bajo nivel de dependencia a la nicotina

Más de 7: Alto nivel de dependencia a la nicotina

11: Máximo nivel de dependencia a la nicotina

TEST DE GLOVER- NILSON

Este cuestionario valora la dependencia psicológica, social o gestual hacia el tabaco

Preguntas 1 a 3:		
0- Nada en absoluto	1- Algo	2- Moderadamente
3- Mucho	4- Muchísimo	
01. Mi hábito de fumar es muy importante para mí		
02. Juego y manipulo el cigarrillo como parte del ritual del hábito de fumar		
03. Juego y manipulo el paquete de tabaco como parte del ritual del hábito de fumar		
Preguntas 4 a 18:		
0- Nunca	1- Raramente	2- A veces
3- A menudo	4- Siempre	
04. ¿Ocupa manos y dedos para evitar el tabaco?		
05. ¿Suele ponerse algo en la boca para evitar fumar?		
06. ¿Se recompensa a sí mismo con un cigarrillo tras cumplir una tarea?		
07. ¿Se angustia cuando se queda sin cigarrillos o no consigue encontrar el paquete de tabaco?		
08. ¿Cuando no tiene tabaco, le resulta difícil concentrarse o realizar cualquier tarea?		
09. ¿Cuando se halla en una lugar en el que está prohibido fumar, juega con su cigarrillo o paquete de tabaco?		
10. ¿Algunos lugares o circunstancias le incitan a fumar: su sillón favorito, sofá, habitación, coche o la bebida (alcohol, café, etc.)?		
11. ¿Se encuentra a menudo encendiendo un cigarrillo por rutina, sin deseirlo realmente?		
12. ¿Le ayuda a reducir el estrés el tener un cigarrillo en las manos aunque sea sin encenderlo?		
13. ¿A menudo se coloca cigarrillos sin encender u otros objetos en la boca (bolígrafos, palillos, chicles, etc.) y los chupa para relajarse del estrés, tensión, frustración, etc.?		
14. ¿Parte del placer de fumar procede del ritual de encender el cigarrillo?		
15. ¿Parte del placer del tabaco consiste en mirar el humo cuando lo inhala?		
16. ¿Enciende alguna vez un cigarrillo sin darse cuenta de que ya tiene uno encendido en el cenicero?		
17. ¿Cuando está solo en una fiesta, etc. se siente más seguro, a salvo o más confiado con un cigarrillo en la mano?		
18. ¿Suele encender un cigarrillo si sus amigos lo hacen?		

TEST DE GLOVER- RUSSEL

Evalúa la dependencia del fumador contemplando distintos aspectos:

Dependencia Psicológica: Mediante las preguntas 1, 6, 7 y 8 determina el grado de dependencia según la puntuación obtenida

Puntuación	Dependencia
0-5	Leve
6- 10	Moderada
11-16	Alta

Dependencia social: Las preguntas 17 y 18 son determinantes de este tipo de dependencia

Puntuación	Dependencia
0-2	Leve
3 -5	Moderada
6-8	Alta

Dependencia gestual: Es evaluada por los ítems 2, 3, 4, 5 y del 9 al 16 ambos incluidos

Puntuación	Dependencia
0-15	Leve
16-31	Moderada
≥ 32	Alta

TEST DE RICHMOND

Este cuestionario valora la motivación para dejar de fumar

Nombre:

Por favor, conteste a las siguientes preguntas, con la máxima sinceridad

1. ¿Quiere dejar de fumar

0 No ☐ 1 Si ☐

2. ¿Con qué ganas quiere dejarlo?

0 Nada ☐ 1 Poca ☐ 2 Bastante ☐ 3 Mucha ☐

3. ¿Intentará dejarlo en las próximas semanas?

0 No ☐ 1 Dudoso ☐ 2 Probable ☐ 3 Si ☐

4. ¿Cree que dentro de 6 meses no fumará?

0 No ☐ 1 Dudoso ☐ 2 Probable ☐ 3 Si ☐

Puntuación total

Interpretación del resultado:

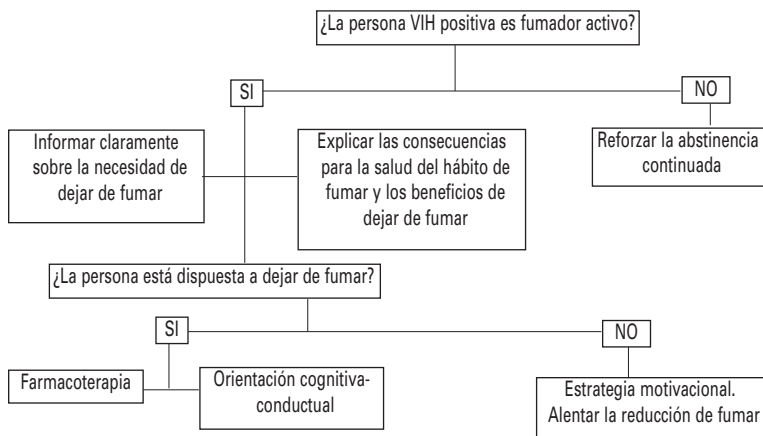
- Motivación máxima: 7-10
- Motivación moderada: 4-6
- Motivación baja: ≤ 3

Abordaje del tabaquismo en el paciente VIH

El siguiente algoritmo, adaptado de las Guías EACS (https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf), pone en evidencia dos preguntas sencillas que son claves para el abordaje del tabaquismo en las personas VIH+.

Aunque parezca evidente, los médicos debemos indagar ante cada paciente si es fumador activo. Esa información permitirá dirigir los esfuerzos para el cese del tabaco en las personas que sean fumadores activos. En estos, se debe preguntar abiertamente si la persona se ve a sí misma como dispuesta a dejar de fumar. En las personas que manifiesten vehementemente el deseo de dejar de fumar, se deben intentar poner en práctica los recursos disponibles para conseguir ese objetivo.

Entre las medidas para el abandono del tabaco se encuentran el consejo médico (indagar, apreciar, ayudar, acordar), las intervenciones psicológicas (manuales de autoayuda, intervencio-



TERAPIA FARMACOLÓGICA DEL TABAQUISMO

Fármaco	Dosis	Duración	Efectos adversos	Comentarios
Vareniclina 0.5 mg-1 mg	0,5 mg vo 1 vez/día durante 3 días, después 0,5 mg 2 veces al día durante 4 días, después 1 mg 2 veces al día	12-24 semanas	Náuseas y alteraciones del sueño. Cambios de comportamiento, agitación, depresión	Sin interacciones significativas con TAR por lo que era de elección en PVVIH, pero actualmente no disponible
Bupropión 150mg-300mg	150 mg cada mañana durante 3 días (comenzar 1-2 semanas antes de abandonar), después 150 mg 2 veces/día	7-12 semanas	Insomnio, sequedad de boca, cambios de comportamiento, agitación, depresión	Puede interaccionar con los IP e ITINN. Contraindicado en caso de antecedentes de convulsión, uso de IMAO en las últimas 2 semanas
Chicles de nicotina	1 c/ 1-2h (semanas 1-6) 1c/2-4h (semanas 7-9) 1c/ 4-8h (semanas 10-12)	6 meses	Úlceras bucales Dispepsia	Se recomienda la masticación lenta para aumentar al máximo los niveles sanguíneos y minimizar la irritación gástrica y esofágica
Parches de nicotina	21 mg/24 h (6 semanas), 14 mg/24 h (2 semanas), 7 mg/24 h (2 semanas) Dosis de inicio: > 10 cigarillos/día: 21 mg, <10 cigarillos/día: 14 mg	10 semanas	Irritación cutánea local Insomnio	Reacciones cutáneas locales, tal vez menos probables si se rota la colocación del parche

nes de grupo) y el tratamiento psicológico (técnicas conductuales cognitivas, habilidades afrontamiento, entrevista motivacional).

El tratamiento farmacológico se debe considerar como opción terapéutica. Las principales opciones terapéuticas son bupropion, varenicilina (no disponible actualmente) y terapias sustitutivas con nicotina.

OSTEOPOROSIS

La prevalencia de osteoporosis y de fractura ósea es mayor en PVVIH que en la población general. Su etiología es multifactorial y existen una serie de factores clásicos a los cuales hay que añadir otros más propios de la infección por VIH como el diagnóstico de SIDA, los valores de CD4 <200 céls/mm³, el uso de opioides, la infección por virus de hepatitis C o el uso de TDF y/o IP potenciados.

El objetivo principal de la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) es la detección de los pacientes con alto riesgo de fractura ósea por fragilidad (es decir, la que ocurre tras un mínimo traumatismo o tras una caída de su propia altura). En orden de frecuencia las fracturas más frecuentes son vertebrales, cadera, tercio distal de radio (fractura de Colles) y húmero.

La evaluación clínica debe iniciarse con los factores de riesgo relacionados con una mayor probabilidad de fractura. El densitómetro es el procedimiento estándar para la evaluación de la DMO.

El riesgo de fractura en individuos con osteoporosis puede ser valorado con la ecuación FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>). En el cálculo del FRAX, la infección por VIH se ha de considerar como una causa de osteoporosis secundaria. Se ha de tener presente que la ecuación de FRAX no ha sido validada en PVIH.

<i>Valor en la densitometría</i>	<i>Actitud médica</i>
<i>Normal</i> T-score ≥ 1.0	Actitud expectante DEXA en 5 o más años
<i>Osteopenia</i> T-score -1.00 y -2.49	Ejercicio, dejar de fumar y calcio en la dieta (no en fármaco) Pedir vitamina D: si baja, suplementar DEXA en 2-5 años (inversamente proporcional a grado de osteopenia)
<i>Osteoporosis</i> T-score -2.5 o menos	Ejercicio, dejar de fumar, calcio en dieta (se tolera mejor que el aporte farmacológico) Si TDF, retirar Pedir vitamina D y PTH: suplementación de vitamina D si niveles por debajo de lo normal y PTH alta Calcular FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX): Si riesgo de fractura osteoporótica <10% y de fémur <3%, DEXA en 1-2 años Si riesgo de fractura osteoporótica $\geq 10\%$ o de fémur $\geq 3\%$, considerar tratamiento con bifosfonatos En nuestra experiencia, zolendronato 4-5 mg en dosis anual es una pauta sencilla y cómoda. Para que el tratamiento con bifosfonatos sea efectivo, los niveles de vitamina D deben estar corregidos

A continuación se describe la monitorización y tratamiento de la enfermedad metabólica ósea en PVIH en el Hospital Clínic de Barcelona. En todos los pacientes con una edad de 50 años o superior se recomienda una densitometría ósea. En pacientes más jóvenes que tengan menopausia precoz o hipogonadismo, también se debería realizar una densitometría ósea.

ENFERMEDAD RENAL

Entre el 10 y 30% de las PVIH pueden tener afectación renal, incrementándose con la edad y pudiendo dar lugar a insuficiencia renal. Algunos antirretrovirales como el tenofovir fumarato pueden producir nefrotoxicidad. Los factores de riesgo para que TDF produzca nefrotoxicidad son: edad, disminución del filtrado glomerular o enfermedad renal subyacente, sexo femenino, bajo peso, y uso de potenciadores concomitantes particularmente ritonavir; todos estos factores aumentan la concentración de tenofovir en sangre y en último término en la célula tubular renal produciendo nefrotoxicidad. La disminución crónica del filtrado glomerular y la proteinuria son factores independientes de mortalidad en la población general. La evaluación de la función renal es un aspecto importante en la atención de las PVIH. Para evaluar el riesgo es necesario determinar los factores clásicos (hipertensión, diabetes, hepatitis B y C) y los relacionados con el VIH (carga viral elevada, CD4 < 200 cel/mm3). Para el seguimiento es conveniente realizar una bioquímica semestral con determinación del filtrado glomerular y un sedimento urinario con cociente creatina/proteína y en caso de diabetes o hipertensión arterial la determinación de la albuminuria.

<i>Evaluación de la función renal</i>	<i>Pruebas de seguimiento</i>
Control normal	Bioquímica semestral (eGFR), cociente creatina/proteína anual
Si diabetes y/o HTA	Albuminuria en orina
Sospecha de síndrome de Fanconi	Concentración fosfato en orina y sangre, glucosuria, proteinuria.
Sospecha de glomerulopatía por inmunocomplejos	Anticuerpos antinucleares, Complemento y crio globulinas

TROMBOSIS

Los eventos tromboembólicos son raros en las PVIH pero más frecuentes que en la población general. Está indicado el estudio de la coagulación en situaciones de trombosis sin causa aparente. El propio VIH favorece factores de hipercoagulabilidad por un déficit de proteína S, proteína C, incremento del factor VIII y fibrinógeno. Otros factores propios de las PVIH son CD4< 200 céls/mm³, infecciones oportunistas como el citomegalovirus, tuberculosis, infección por pneumocistis y tumores asociados al VIH.

El tratamiento de la trombosis es similar, teniendo en cuenta las potenciales interacciones

particularmente cuando el tratamiento anticoagulante es acenocumarol. Los fármacos que mejor perfil de interacciones tienen son los ITINN de segunda generación, doravirina y rilpivirina, y los II no potenciados. No se recomienda el uso conjunto de cobicistat con ribaroxaban y apixaban. No hay alteraciones clínicamente relevantes en las combinaciones sin cobicistat de acenocumarol, enoxaparina y heparina. El trimetropin sulfametoxazol utilizado para la profilaxis y tratamiento de *Pneumocystis jiroveci* puede alterar los niveles de acenocumarol, especialmente en su pauta profiláctica intermitente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV*. 2020;7(4):e279-e293. doi:10.1016/S2352-3018(20)30036-9
2. Giles ML, Gartner C, Boyd MA. Smoking and HIV: what are the risks and what harm reduction strategies do we have at our disposal?. *AIDS Res Ther*. 2018;15(1):26. Published 2018 Dec 12. doi:10.1186/s12981-018-0213-z
3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Verion 11.1. October 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
4. Jones BI, Freedman A, Thomas MJ, et al. Comorbid diseases and conditions in people with HIV in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(2):277-285. doi:10.1080/03007995.2021.2003671
5. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk 2020 Jan;292:160-162 *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
6. Davies, M.J., Aroda, V.R., Collins, B.S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65, 1925–1966 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>

Capítulo 29

Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Arkaitz Imaz, Sofía Scévola, José M.^a Miró,
Esteban Martínez, Daniel Podzamczar

Introducción

Inhibidores de la transcriptasa inversa

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la integrasa

Inhibidores de la entrada

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune

INTRODUCCIÓN

La toxicidad del tratamiento antirretroviral (TAR) es un problema de gran relevancia en la práctica clínica. A pesar de que los fármacos más modernos presentan un mejor perfil de toxicidad y tolerabilidad, los posibles efectos adversos asociados al TAR continúan siendo una cuestión de gran relevancia en el manejo clínico de las personas que viven con VIH, tanto por la potencial gravedad en algunos casos, como por el riesgo de abandono o incumplimiento del tratamiento. Por esto, conocer los posibles efectos adversos de los fármacos antirretrovirales (ARV) y realizar un buen control de los mismos es indispensable para asegurar una buena adherencia al tratamiento y obtener la máxima efectividad a largo plazo. En este capítulo se describen las principales toxicidades de los fármacos ARV con excepción de las alteraciones metabólicas, el impacto sobre el riesgo cardiovascular y la lipodistrofia, que se tratan específicamente en el Capítulo 28. Así mismo, se añade un apartado específico sobre el Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado al inicio del TAR.

Tabla 29-1. Efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

Análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)	<i>Efecto adverso de familia</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
	<u>Asociados a d4T, AZT y ddI</u>	Cifras de lactato en sangre elevadas.	Toxicidad mitocondrial	AZT se utiliza en la actualidad en un número reducido de pacientes. d4T y ddI, son fármacos en desuso debido a su toxicidad. La OMS recomendó el abandono de d4T a nivel mundial debido a su toxicidad. Suspender ITIAN y monitorizar niveles de lactato. Soporte hidroelectrolítico y respiratorio según necesidades (bicarbonato, hemodiálisis). Administración de cofactores como tiamina, riboflavina, L-carnitina, vitamina C y otros antioxidantes (eficaz en algunos casos).
	Acidosis láctica (D4T > ddi > AZT) (Incidencia de 1 caso por cada 100 pacientes-años cuando el TARGA solía incluir los fármacos asociados a riesgo. Con tratamientos que evitan esos fármacos, este problema prácticamente ha desaparecido).	Hiperlactatemia asintomática: (lactato > 2.5 y < 5 mmol/L; ph N) Hiperlactatemia sintomática: (lactato > 2.5 y < 5 mmol/L; ph N) + dolor abdominal, náuseas, vómitos, astenia, pérdida de peso. Acidosis láctica: lactato > 5 mmol/L; ph < 7.35; misma clínica y además taquicardia, taquipnea, debilidad muscular, fallo multiorgánico. Mortalidad 50% si lactato > 10 mmol/L. Factores de riesgo: sexo femenino, obesidad, embarazo (d4T + ddi).		
	Hepatotoxicidad (> frec AZT, ddi, d4T) Pancreatitis (d4T, ddI, AZT) Neuropatía periférica (d4T, ddI, AZT)	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Alteración de pruebas de función hepática	Toxicidad mitocondrial Esteatosis hepática microvesicular.	<i>Sintomáticos</i> (<1 %): Discontinuar ARV y cuando el paciente esté asintomático y las transaminasas se normalicen reintroducir un nuevo TAR sin el potencial fármaco causante. <i>Asintomáticos</i> (10-15%): Si ALT > 5 veces el valor normal, potencial suspensión del tto. con monitorización estrecha de las transaminasas. Si ALT > 10 veces el valor normal interrumpir TAR. Cuando se normalicen ALT/AST reintroducir nuevo esquema de TAR evitando el potencial agente hepatotóxico.
	Lipodistrofia y alteraciones lipídicas		(Toxicidad mitocondrial en tejido adiposo (ver capítulo 28)	

<i>Farmaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
TDF (Tenofovir disoproxil fumarato)	Insuficiencia renal	En general asintomático. Disfunción tubular proximal o síndrome de Fanconi: Fosfaturia e hipofosfatemia, acidosis tubular renal, proteinuria tubular, glucosuria, hipokaliemia e insuficiencia renal a medio-largo plazo. Los signos más precoces son fosfaturia, acidosis metabólica y glucosuria. Con frecuencia signos aislados de tubulopatía proximal (Sd de Fanconi «incompleto»)	Toxicidad túbulo proximal renal	Evitar otros fármacos nefrotóxicos concomitantes. Evitar asociación con ARV potenciados con ritonavir o cobicistat Monitorizar creatinina sérica, FG, fosfato, potasio y proteinuria sobre todo en pacientes con mayor riesgo (enf renal previa, edad avanzada, CD4 bajos, DM, HTA, bajo peso corporal). Suspender TDF si FG < 60 mL/min. Suele ser reversible aunque incompleta
	Osteopenia y osteoporosis	Disminución de densidad mineral ósea Fracturas óseas	Disminución de DMO	Aunque raro, se ha descrito osteomalacia hipofosfatémica asociada a tubulopatía proximal
TAF (Tenofovir alafenamida)	Posible aumento de peso predominantemente tras el cambio de TDF a TAF y cuando TAF se utiliza en asociación con inhibidores de la Integrasa de segunda generación	Mecanismo fisiopatogénico no aclarado.		TAF ha demostrado en EC menor impacto sobre los parámetros de función renal y menores reducciones de densidad mineral ósea que TDF después de 144 semanas de tratamiento. No requiere ajuste de dosis con CICr estimado ≥ 30 ml/min. No indicado en pacientes con un CICr estimado < 30 ml/min ya que se dispone de datos limitados
ABC (Abacavir)	Reacción de hipersensibilidad	Fiebre, rash, malestar general, cefalea, molestias GI, síntomas respiratorios (disnea). En primeras 6 semanas de tratamiento		Asociado a HLA B5701*. Screening de HLA B 5701 antes de iniciar el ABC (si positivo no administrar).

Tabla 29-1. Efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
ABC				Si exantema grave o clínica de hipersensibilidad suspender el ABC y administrar anti-histamínicos/corticoides. NO REINTRODUCIR NUNCA EL FÁRMACO
	Riesgo cardiovascular (ver Cap 28)		Desconocida	Mecanismo fisiopatológico no aclarado. Asociación en estudios de cohortes. Otros estudios de cohortes, ensayos clínicos y meta-análisis no han observado esta asociación. Se requieren más estudios para confirmar este EA
	Síntomas gastrointestinales (diarrea)			
3TC (lamivudina)	Bien tolerado. Toxicidad infrecuente			
FTC (emtricitabina)	Bien tolerado. Toxicidad infrecuente			
AZT (zidovudina)	Anemia macrocítica	Disnea y astenia	Supresión medular.	Suspender AZT. Transfundir concentrados de hematíes si es necesario
	Neutropenia	Infecciones bacterianas	Toxicidad mitocondrial	
	Miopatía	Mialgias o debilidad muscular proximal y aumento de CPK, LDH, aldolasa.	Toxicidad mitocondrial	Suspender AZT. Casos muy sintomáticos administrar prednisona 1-2 mg/kg/día.

Tabla 29-1. Efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
AZT	Intolerancia gastrointestinal	Náuseas, vómitos y dolor abdominal.	Multifactorial	Antieméticos antes de la dosis de AZT. Tomar el fármaco con comida puede reducir los síntomas GI. Si persisten síntomas, suspender AZT
	Resistencia a la insulina/ <i>Diabetes Mellitus</i>	Ver Capítulo 28		
No Análogos de Nucleósidos (ITINAN)	<i>Efecto adverso de familia</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
	Reacción de hipersensibilidad (RHS): exantema con o sin manifestaciones sistémicas (fiebre, malestar general, mialgias y/o elevación de transaminasas) (NVP>EFV>ETR, RPV y DOR)	Generalmente en las primeras 6 semanas de tratamiento Exantema: - Exantema maculo-papular de predominio en tronco y regiones proximales de extremidades (formas leves, mas frecuentes) - Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET) (formas graves, <1%)	Probable mecanismo inmunomediado	Si exantema leve, mantener tratamiento, valorar antihistamínico ± corticoides y vigilancia estrecha. Monitorizar transaminasas. Si exantema grave y/o manifestaciones sistémicas, retirada permanente del fármaco El uso de corticoides al inicio del tratamiento con ITINAN no es útil para prevenir las RHS e incluso puede aumentar el riesgo de padecerlas. La aparición de exantema con el uso de un ITINAN no contraindica el uso de otro ITINAN aunque se recomienda vigilancia estrecha
	Hepatotoxicidad (mayor riesgo con NVP)	- Precoz (en contexto de RHS): elevación de AST y ALT. Asintomático o hepatitis sintomática - Tardía. Poco frecuente, elevación de AST y ALT ± FA y GGT	- Probable mecanismo inmunomediado. - Efecto tóxico directo del fármaco	Monitorización de transaminasas. Asintomáticos con transaminasas >5 veces LSN retirar el fármaco. Descartar otras etiologías. Si normalización de transaminasas y no otros signos de RHS, reiniciar el fármaco con monitorización estrecha de transaminasas.

Tabla 29-1. Efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
NVP (nevirapina)	Hipersensibilidad (exantema, hepatotoxicidad)	(ver efectos adversos de familia) Principalmente en las primeras 6 semanas	Exantema: Mayor predisposición en pacientes con CYP2B6 516TT, HLA-Cw*04 y HLA-B*35 (sobre todo raza negra y CYP2B6 516TT y/o HLA-Cw*04 y asiáticos con HLA-B*35 y HLA-Cw*04) Hepatotoxicidad: Mayor predisposición en pacientes con HLA DR B1 0101	Se recomienda iniciar el tratamiento con NVP a dosis de 200 mg/24h durante 14 días y continuar después 200/12h (o 400 mg/24h). El riesgo de RHS y/o hepatitis grave es mayor en mujeres con recuentos de CD4 >250/ μ L y varones con >400/ μ L al inicio del tratamiento con NVP si el paciente tiene una carga viral plasmática detectable, por lo que no se recomienda el uso de NVP en estos casos. Este mayor riesgo de toxicidad según el recuento CD4 no se ha observado en pacientes con carga viral plasmática indetectable. Se recomienda monitorización de transaminasas, inicialmente a los 15 días y cada mes los primeros 3 meses. Si aumento de transaminasas >5 veces el LSN, interrumpir NVP. La elevación aislada y asintomática de GGT es frecuente en pacientes que reciben NVP y no se considera clínicamente relevante.
EFV (efavirenz)	Afectación del SNC (trastornos neurológicos y psiquiátricos)	Mareos, somnolencia, cefalea, insomnio; Sueños anormales, dificultad para la concentración, depresión, irritabilidad, ansiedad, exacerbación de trastornos psiquiátricos Riesgo de suicidio	Desconocida	Normalmente se manifiestan durante los primeros días de tratamiento y se resuelven después de las primeras semanas. Se recomienda administrar por la noche, antes de irse a dormir.

Tabla 29-1. Efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
EFV (Cont.)				Valorar suspender el fármaco si los síntomas son persistentes Evitar en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores.
	Síntomas gastrointestinales			
	Dislipidemia	Ver capítulo 28	Posible origen hormonal y/o relación con lipodistrofia	Puede ser autolimitado
	Ginecomastia	Tumefacción y/o aumento de tamaño de las mamas que puede ser doloroso		Descartar otras causas (mamografía, ecografía) Valorar retirada de EFV Si persistencia, valorar cirugía
	Déficit de vitamina D	Reducción de la expresión de CYP450 2R1, enzima implicada en la 25-hidroxilación de D3, Inducción de CYP 24, que metaboliza vitamina D a metabolitos inactivos		La deficiencia de vitamina D puede ser multifactorial y se desconoce el impacto clínico de la retirada de EFV ni del tratamiento sustitutivo en pacientes asintomáticos. No se recomienda la monitorización sistemática de vitamina D en los pacientes tratados con EFV.
				EFV se había considerado un fármaco contraindicado en el embarazo por riesgo teratogénico (defectos en el tubo neural) en estudios preclínicos en animales. No obstante, estudios clínicos, incluyendo revisiones y meta-análisis, no han mostrado evidencia de mayor riesgo de malformaciones congénitas Actualmente EFV es considerado un fármaco seguro durante el embarazo

Tabla 29-1. Efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
ETR (etravirina)	Exantema Cefalea; náuseas; diarrea			Menos frecuente y más leve que con NVP y EFV Descrito pero poco frecuente Bien tolerado en general. Toxicidad infrecuente
RPV (rilpivirina)	Aumento de la creatinina sérica	Asintomático. Incremento leve de la creatinina sérica y disminución del FG estimado, que se observan desde las primeras 2 semanas de tratamiento. No progresión y disminución de niveles de creatinina al retirar el fármaco	Inhibe el transportador renal de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2), implicado en la secreción tubular de creatinina	No implica deterioro real del FG
	Exantema (menos frecuente y mas leve que con NVP y EFV)		Desconocida	
	Síntomas gastrointestinales (náuseas, pirosis, flatulencia)			
	Alargamiento del intervalo QT del ECG			Observado con dosis elevadas. No observado con la dosis habitual y aprobada de 25 mg al día. Precaución y monitorizar si se administra junto con otros fármacos que puedan alargar el intervalo QT
	Efectos sobre SNC: altera-		Desconocida	Poco frecuente

Tabla 29-1. Efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
	ciones del sueño, mareo, cefalea, depresión			
RPV acción prolongada adm. im	Reacciones en el sitio de inyección	Dolor/molestias, eritema, induración, nódulo palpable en sitio de inyección	Relacionados con la administración intramuscular	En general los efectos en el sitio de inyección son leves
DOR (doravirina)	Síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal) Cefalea, mareo, fatiga			Poco frecuentes Bien tolerado en general
	<i>Efecto adverso de familia</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
Inhibidores de la Proteasa	Síntomas gastrointestinales (RTV a dosis plenas > TPV/r > LPV/r = FosAPV/r = SQV/r > ATV/r = DRV/r).	Náuseas, vómitos, diarreas, flatulencia, anorexia.	Multifactorial Inhibición de enzimas pancreáticas Intolerancia a la lactosa que contienen como excipiente	Síntomas generalmente pasajeros y controlados con medidas higiénico-dietéticas (dieta astringente si diarreas). Si persisten más de 1 mes descartar otras patologías y posteriormente considerar tratamiento farmacológico según síntoma predominante (loperamida si diarrea, metoclopramida si náuseas y vómitos).
	Lipodistrofia Dislipemia (hipertriglicéridemia). Resistencia a insulina (TPV/r > LPV/r > FosAPV/r > SQV/r > DRV/r = ATV/r) Ginecomastia	Ver Capítulo 28		

Tabla 29-2. Efectos adversos de los inhibidores de la proteasa

	<i>Efecto adverso de familia</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
Inhibidores de la Proteasa	Disfunción sexual	Impotencia, disminución de la libido	Desconocida	Descartar causas orgánicas de disfunción erétil. Indagar sobre otros fármacos concomitantes. Tratar los factores psicológicos. Si se puede, sustituir el IP Tratamiento con inh. fosfodiesterasa 5 (sildenafil, vardenafilo, tadalafilo), reducir dosis de estos
	Hepatotoxicidad (> RTV dosis plenas y TPV).	Aumento de ALT/AST asintomático o sintomático (hepatitis clínica).	Efecto tóxico directo y acumulativo del fármaco	Manejo similar ala hepatotoxicidad provocada por otros ARV
	Osteonecrosis Osteopenia	Dolor	Multifactorial	Relacionado con uso de IP. Puede requerir tratamiento quirúrgico (Prótesis de cadera) Mayor riesgo en pacientes tratados con IP. Valorar otras etiologías

Comentarios: Los inhibidores de proteasa Saquinavir, Fosamprenavir y Tipranavir se utilizan actualmente en un número muy reducido de pacientes. Para LPV/r los efectos adversos son los comentados en la tabla de efectos adversos de familia

Tabla 29-2. Efectos adversos de los inhibidores de la proteasa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso característico de fármaco</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia indirecta	En general sin manifestación clínica. Ictericia (7 %)	Inhibición de la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)	Trastorno benigno, problema únicamente estético. No precisa tratamiento. Retirar si el paciente lo solicita y hay otras opciones terapéuticas.
	↓ Filtrado glomerular			
	Erupción cutánea	exantema maculo-papular	Desconocida/Hipersensibilidad	Generalmente leve. Puede aparecer en los 2 primeros meses
	Nefrolitiasis (raro)	Asintomático o dolor lumbar irradiado a flanco, cara interna de extremidad inferior proximal y genitales. Hematuria	Depósito tubular de cristales	Según clínica manejo similar a nefrolitiasis de otra etiología. Suspender ATV si hay otras opciones
Darunavir	Síntomas inespecíficos	Cefalea, faringitis		En general es bien tolerado.
	Erupción cutánea	Exantema máculopapular leve Exantema grave es muy infrecuente	Desconocida Contiene en molécula una sulfonamida	Interrumpir DRV en casos de rash grave
	Hiperamilasemia	Poco frecuente; en general asintomático		
	Cristaluria	Asintomático. Descrita presencia de cristales pero no cólico nefrítico	Cristalización del fármaco en orina	Sin relevancia clínica
	Aumento del riesgo cardiovascular (ver Cap. 28)		Desconocida	Asociación descrita en un estudio observacional de cohorte. Se requieren más estudios para confirmar esta asociación

Tabla 29-3. Efectos adversos de los inhibidores de la integrasa

Inhibidores de la integrasa	<i>Efecto adverso</i>	<i>Clinica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
	Bien tolerados en general	Habitualmente elevación asintomática de CK; Se ha descrito miopatía/miositis pero los cuadros clínicamente relevantes son infrecuentes	Desconocida	Los inhibidores de la integrasa han mostrado una excelente tolerabilidad en EC, con un bajo porcentaje de EA graves y retiradas de tratamiento por toxicidad
	Elevación de CK, rabdomiolisis			
	Cefalea		Desconocida	Poco frecuente
	Insomnio			Poco frecuente
	Ideas o intentos de suicidio			Poco frecuente. Especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica
	Aumento de peso		Desconocida	Mecanismo fisiopatológico no aclarado. Observado principalmente con inhibidores de integrasa de segunda generación. Repercusión clínica todavía no bien conocida
Raltegravir (RAL)	Náuseas, problemas gastrointestinales		Desconocida	Poco frecuente
	Hiperensibilidad			
	Alteraciones bioquímicas: elevación de AST, ALT, amilasa, lipasa	En general asintomático	Desconocida	Aunque descrito, extremadamente infrecuente. Poco frecuente
Elvitegravir/cobicistat¹ (EVG/c)	Náuseas, problemas gastrointestinales			Poco frecuente
	Incremento de la creatinina sérica	Asintomático. Incremento leve de la creatinina sérica y disminución del FG estimado, que se observan desde las primeras 2 semanas de tratamiento. No progresión y disminución de niveles de creatinina al retirar el fármaco-	Cobicistat inhibe el transportador de expulsión de tóxicos y fármacos tipo 1	No implica deterioro real del FG . EVG/COBI está actualmente disponible en forma de combinación a dosis fija con TDF/FTC. Por tanto, en caso de elevación de

	<i>Efecto adverso</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
Elvitegravir/cobicistat¹			(MATE1) implicado en la secreción tubular de creatinina.	creatinina debe descartarse nefrotoxicidad por TDF. EVG/COB/FTC/TDF está contraindicado en pacientes con FGe <70 mL/min. No traduce decrementos reales en el FG
	Dislipidemia (aumento de Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos)			Efecto de cobicistat
Dolutegravir² (DTG)	Incremento de la creatinina sérica	Asintomático. Incremento leve de la creatinina sérica y disminución del FG estimado, que se observan desde las primeras 2 semanas de tratamiento. No progresión y disminución de niveles de creatinina al retirar el fármaco	Inhibe el transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2) implicado en la secreción tubular de creatinina	No implica deterioro real del FG
	Alteraciones neuro-psiquiátricas. Cefalea; alteraciones del sueño.		Desconocida	Podrían ser más frecuentes con dolutegravir-que con otros inhibidores de la integrasa
	Aumento de peso		Desconocida	Se ha observado de forma mas acentuada en combinación con TAF. Repercusión clínica todavía no bien conocida.

Tabla 29-3. Efectos adversos de los inhibidores de la integrasa

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto adverso</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/Comentarios</i>
Bictegravir³ (BIC)	Incremento de la creatinina sérica	Asintomático. Incremento leve de la creatinina sérica y disminución del FG estimado, que se observan desde las primeras 2 semanas de tratamiento. No progresión y disminución de niveles de creatinina al retirar el fármaco	Inhibe el transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2) implicado en la secreción tubular de creatinina	No implica deterioro real del FG
	Alteraciones neuropsiquiátricas; cefalea; alteraciones del sueño		Desconocida	
	Náuseas, diarrea		Desconocida	En general poco frecuente. Repercusión clínica todavía no bien conocida
	Aumento de peso		Desconocida	Aunque existe más información con DTG es posible que el efecto sea similar con BIC
Cabotegravir (CAB)	Reacciones en el sitio de inyección	Dolor/molestias, eritema, induración, nódulo palpable en el sitio de inyección	Relacionados con la administración im	En general los efectos en el sitio de inyección son leves
CAB de acción prolongada adm. im	Alteraciones neuropsiquiátricas; cefalea; alteraciones del sueño		Desconocida	

Comentarios. ¹Elvitegravir está actualmente disponible en forma de combinación a dosis fija con el potenciador metabólico (inhibidor del citocromo P450) cobicistat, TDF o TAF y FTC, por lo que deben tenerse en cuenta los EA de estos fármacos. Otros efectos adversos frecuentes de cobicistat son las alteraciones lipídicas. ²Los datos más recientes del estudio observacional de la corte Tsepamo en Botswana indican que la prevalencia de defectos del tubo neural (DTN) en recién nacidos no aumentó significativamente en el grupo de mujeres tratadas con DTG durante la concepción en comparación con las mujeres con VIH que recibieron otros regímenes ARV. Por ello, se han eliminado las restricciones y recomendaciones establecidas anteriormente en relación con el uso de DTG durante el primer trimestre de embarazo. ³Bictegravir está disponible únicamente en combinación a dosis fija con TAF y FTC, por lo que deben tenerse en cuenta los posibles efectos adversos de estos fármacos

Tabla 29-4. Efectos adversos de los inhibidores de la entrada

	<i>Efecto adverso</i>	<i>Clínica/Diagnóstico</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Tratamiento/ Comentarios</i>
Inhibidores de la Fusión				
Enfuvirtide	Reacción local	Dolor, eritema, induración, nódulos o quistes, hematoma, equimosis, prurito (reversibles)	Inyección local	Buena técnica de inyección (higiene e hidratación de la piel, administración lenta del fármaco). Rotación del sitio de inyección en zonas recomendadas (brazos, abdomen, muslos). Frio local y masaje suave tras inyección. Anestésicos tópicos (gel de lidocaína) si dolor leve-moderado. Si signos inflamatorios AINES tópicos. Si hematoma administrar heparinoides tópicos (thrombocid). Mepentol local.
	Hipersensibilidad		Hipersensibilidad	Suspender el fármaco. No volver a administrar
Antagonistas del correceptor CCR5				
Maraviroc	Erupción urticariforme, fiebre Cefalea, mareos, tos, astenia, alteraciones GI, infecciones tracto GI (poco frecuentes)		Desconocida	Bien tolerado. Toxicidad infrecuente No evidencia de toxicidad hepática ni cardiopatía siquémica en ensayos en fase III
Inhibidores del acoplamiento				
Fostemsavir	Nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea Cefalea		Desconocida Desconocida	
Ibalizumab	Nauseas, vómitos, diarrea Cefalea		Desconocida Desconocida	

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (IRIS)

En un subgrupo de pacientes que inician terapia antirretroviral en una fase muy avanzada de la infección por el VIH se observa un empeoramiento paradójico de su estado clínico, normalmente en las primeras semanas tras el comienzo del TAR. Este síndrome, que se conoce como Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (IRIS), es el resultado de la recuperación de la capacidad del sistema inmunitario de reconocer antígenos o agentes patógenos en pacientes ya diagnosticados de una infección oportunista o con una infección latente y la liberación masiva de citocinas proinflamatorias.

En las tablas 29-5 y 29-6 se encuentran las definiciones y los criterios para el diagnóstico del IRIS. La tabla 29-7 resume la incidencia de los diferentes tipos de IRIS. En la tabla 29-8 se describen las manifestaciones clínicas y las posibles etiologías del IRIS. Finalmente, en la figura 29-1 se propone el manejo terapéutico del IRIS.

Tabla 29-5. Definiciones del Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS)

<i>IRIS precoz</i>	Aparece durante los primeros 3 meses después del inicio del TAR
<i>IRIS tardío</i>	Aparece entre 3 meses hasta años después del comienzo del TAR.
<i>IRIS paradójico (Paradoxical IRIS)</i>	Empeoramiento de los síntomas de una infección oportunista previamente diagnosticada y para la cual el paciente ya está recibiendo tratamiento.
<i>Unmasking IRIS</i>	IRIS que pone de manifiesto una infección oportunista tras el inicio de TARGA. Diagnóstico de una nueva infección oportunista con características inflamatorias tras el comienzo del TAR.
<i>Infección oportunista asociada al TARGA</i>	Diagnóstico de una nueva infección oportunista tras el comienzo del TAR, pero sin características inflamatorias.
<i>IRIS de etiología infecciosa</i>	Presentación atípica de una infección oportunista ya presente o latente en el momento del comienzo del TAR.
<i>IRIS Sarcoide</i>	Inflamación granulomatosa de pulmón, piel, riñón, hígado u otros órganos con características típicas de la sarcoidosis; hay que excluir enfermedades infecciosas de carácter granulomatoso (p.e. tuberculosis).
<i>IRIS Autoimmune</i>	Enfermedad autoinmunitaria que se presenta por primera vez o empeora tras el comienzo del TAR.

Notas: TAR: tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Adaptado de French et al. AIDS 2004

Tabla 29-6. Criterios diagnósticos del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune**Criterios Mayores¹**

1. Presentación atípica de infecciones oportunistas o tumores en los pacientes que responden al TAR:
 - Enfermedad localizada, por ejemplo, ensanchamiento de ganglios linfáticos, hígado, bazo
 - Reacción inflamatoria exagerada, por ejemplo, fiebre elevada no explicable por otras causas
 - Lesiones dolorosas
 - Respuesta inflamatoria atípica en los tejidos afectados (p. ej. granulomas, supuración, necrosis)
 - Infiltrado perivascular linfocitario
 - Progresión de la disfunción de órganos (por ejemplo de la función hepática) o ensanchamiento de lesiones preexistentes después de la mejoría clínica alcanzada con el tratamiento del patógeno (p. ej. desarrollo o ensanchamiento de las lesiones cerebrales ocupantes de espacio después del comienzo del tratamiento de la criptococosis o la toxoplasmosis cerebrales).
 - Progresión de una neumonía o el desarrollo de neumonía organizada después del tratamiento para la infección pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* o la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
 - Nueva aparición o empeoramiento de la uveítis / vitritis después de la resolución de la retinitis por citomegalovirus.
 - Fiebre y citopenia después del tratamiento de la infección *Mycobacterium avium complex* diseminado.
 - Ensanchamiento de las lesiones cutáneas o mucosas de sarcoma de Kaposi
2. Disminución de los niveles de ARN del VIH en plasma de por lo menos 1 log₁₀ copias / mL.

Criterios menores²

- Aumento del número absoluto de linfocitos T CD4+ después del comienzo del TAR.
- Aumento de la respuesta inmune específica frente al patógeno implicado (p. ej. la reacción de hipersensibilidad retardada a antígenos de micobacterias)
- Resolución espontánea de la enfermedad con un tratamiento específico a los antimicrobianos o la quimioterapia del tumor, mientras continúa la terapia antirretroviral.

Criterios de exclusión³

- Fracaso del tratamiento de las infecciones oportunistas debido a la resistencia microbiana a los fármacos utilizados
- Mal cumplimiento del tratamiento para las infecciones oportunistas o problemas de absorción.
- Presencia de otra infección oportunista, infección nosocomial o neoplasia.
- Reacción de hipersensibilidad a los medicamentos antimicrobianos, antirretrovirales u otra medicación concomitante.

Notas: ¹Adaptado de French MA et al. AIDS. 2004;18:1615-27. ²El diagnóstico de IRIS se hace si se cumplen dos criterios mayores y un criterio menor o un criterio mayor y dos menores. ³Adaptado de Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. Lancet Infect Dis. 2008;8:516-23. TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

Tabla 29-7. Incidencia del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (IRIS)**Estudios no controlados***Estudios retrospectivos*

Cualquier tipo de IRIS	16.1%
Retinitis por Citomegalovirus	37.0%
Meningitis criptocócica	19.5%
Tuberculosis	15,7%
LMP	16,7%
Sarcoma de Kaposi	6,4%
Varicella zoster virus	12,2%
PCP	4%

Estudios prospectivos

Meningitis criptocócica	13-17%
Sarcoma de Kaposi	
Global	8-20%
Unmasking IRIS ¹	18,3%
IRIS paradójico ²	7,3%

Ensayos Clínicos Aleatorizados*Infecciones Oportunistas Non-Tuberculosis**Estudio ACTG5461*

Cualquier tipo IRIS	7,6%
- Tratamiento precoz (< 14 días)	6,3%
- Tratamiento diferido (15-270 días)	10,4%
PCP	8%
Infecciones bacterianas	5%
Infecciones fúngicas No-PCP	15%
Micobacterias no-tuberculosas	13%

*Tuberculosis**Ensayo SapiT (África subsahariana)*

Global	14,2%
Tratamiento precoz (< 4 semanas)	20,1%
Tratamiento diferido (4-8 semanas)	8,3%

Ensayo STRIDE (mayoritariamente África)

Global	8%
Tratamiento precoz (<2 semanas)	11%
Tratamiento diferido (8-12 semanas)	5%

Ensayo CAMELIA (Sureste asiático)

Global	No analizado
Tratamiento precoz (a los 15 días)	3.76/100 personas/mes
Tratamiento diferido (a las 8 semanas)	1.53/100 personas/mes

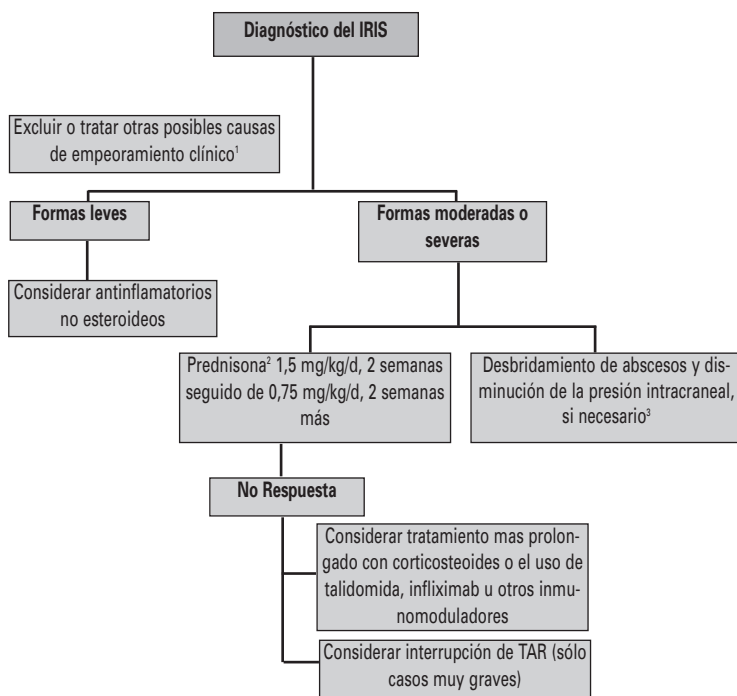
Notas: LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva; PCP: Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. ¹El 20% de los pacientes en África (40/204) y el 8% (18/213) en una cohorte europea desarrollaron IRIS asociado a Sarcoma de Kaposi. ²Datos de una cohorte de una zona rural de Mozambique.

Tabla 29-8. Principales Manifestaciones Clínicas y posibles etiologías del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune

<i>Sistema Nervioso Central</i>	
Meningitis	<i>C. neoformans</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Ensanchamiento de lesiones focales (con efecto masa) ¹	Cryptococoma (<i>C. neoformans</i>) Tuberculoma (<i>M. tuberculosis</i> o MNT) Toxoplasmosis (<i>T. gondii</i>) PML (virus JC) Linfoma (virus de Epstein-Barr)
Encefalitis difusa	HSV, VZV, CMV, VIH, Parvovirus B19
Mielitis y radiculitis	HSV, VZV, <i>C. neoformans</i> , <i>M. tuberculosis</i>
<i>Enfermedad ocular</i>	
Retinitis	CMV
Uveitis	CMV, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma sp</i> , <i>Leishmania sp</i>
Queratitis	HSV, VZV, microsporidia
Linfadenitis ²	<i>M. tuberculosis</i> ³ , MNT, BCG, <i>H. capsulatum</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Leishmania sp</i>
Piel y mucosa	HSV, VZV, SK ⁴ , HPV ⁵ , <i>M. leprae</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>M. contagiosum</i> , <i>L. infantum</i> , dermatofitos, <i>C. albicans</i>
Hepatitis/colestasis	HBV, HCV, MNT, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma sp.</i> , <i>Leishmania sp</i>
Peritonitis, derrame peritoneal	<i>M. tuberculosis</i> , MNT
Enfermedad inflamatoria intestinal, perforación intestinal	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma sp</i>
Insuficiencia renal aguda	<i>M. tuberculosis</i>
Esplenitis granulomatosa	<i>M. tuberculosis</i> , <i>B. henselae</i>
Infiltrados pulmonares	<i>M. tuberculosis</i> , MNT, <i>P. jirovecii</i> ⁶ , <i>C. neoformans</i>
Pleuritis, derrame pleural	<i>M. tuberculosis</i> , MNT
IRIS Autoinmune	Tiroiditis aguda/Enfermedad de Graves-Basedow, sarcoidosis, lupus, síndrome de Guillain-Barré, artritis reumatoide, polimiositis

Notas: ¹En este caso el tratamiento con dosis altas de corticoides es clave para el manejo, aunque es controvertido para el IRIS asociado a criptococo. ²Potencialmente cualquier localización es posible; la afectación de los ganglios mesentéricos o retroperitoneales es una causa frecuente de dolor abdominal en el IRIS asociado a tuberculosis. ³La linfadenitis es la manifestación más frecuente de IRIS asociado a tuberculosis. ⁴La exacerbación de las lesiones de sarcoma de Kaposi debida a IRIS son relativamente poco frecuentes en pacientes que empiezan TAR; sin embargo, se pueden manifestar como ensanchamiento de las lesiones o aparición de lesiones de novo, inflamación o linfedema. ⁵Ensanchamiento o inflamación de las verrugas. ⁶La broncoscopia realizada en el momento del diagnóstico de IRIS asociado a PCP demuestra típicamente una importante reacción inflamatoria pero escasos quistes de *P. jirovecii*.

Fig. 29-1. Manejo terapéutico del Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune



Notas: ¹Asegurar adherencia al tratamiento y/o problemas de absorción. Excluir resistencias a los fármacos antimicrobianos. Excluir reacciones de hipersensibilidad. Excluir otras infecciones oportunistas o nosocomiales. Excluir Linfoma u otras neoplasias. ²Considerar tratamiento empírico con ivermectina antes del tratamiento con corticosteroides en pacientes procedentes de zona endémica para *Strongyloides stercoralis* para prevenir la hiperinfección. ³Por ejemplo, punciones lumbares seriadas en el IRIS por Criptococo

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Updated September 1, 2022. Disponible online: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines> (Acceso: 5/09/2022)
2. EACS European Treatment Guidelines. 11.0, October 2021. Disponible online: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf (Acceso: 5/09/2022)

3. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Enero 2022). Disponible online: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf> (Acceso 5/09/2022).
4. Diggins CE, Russo SC, Lo J. Metabolic Consequences of Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022 Apr;19(2):141-153.
5. Senneker T, Tseng A. An update on neuropsychiatric adverse effects with second-generation integrase inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021 Nov 1;16(6):309-320
6. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, et al. Prospective International Study of Incidence and Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Death in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Severe Lymphopenia. *Clin Infect Dis*. 2020;71:652-660.
7. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:751-67.
8. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, Yuquimpo K, Gakuru J, Cresswell FV, Bahr NC. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease. *Life (Basel)*. 2020 Oct 29;10(11):E262.
9. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis associated IRIS. *N Engl J Med* 2018; 317:1915-25
10. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. COAT Trial Team. Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis *N Engl J Med* 2014; 370:2487-98

Capítulo 30

Infección por VIH y reproducción. Prevención de la transmisión vertical

Laura Salazar, Marta López

Introducción y epidemiología	Manejo de la gestación en la mujer infectada por VIH
VIH y gestación	Reproducción
Tratamiento antirretroviral durante la gestación	Fertilidad
Complicaciones materno fetales de la gestación	Consejo preconcepcional

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta a unos 38 millones de personas en todo el mundo, de los cuales el 53% son mujeres, según los datos de UNAIDS actualizados en 2021.

La prevalencia de VIH en la población de madres de recién nacidos en España es del 1,4%.

En nuestro medio, el acceso al tratamiento antirretroviral combinado (TAR) ha convertido la infección por VIH en una enfermedad crónica con buena calidad de vida que permite a la mujer plantearse un deseo reproductivo. Sin embargo, deben tenerse en cuenta los aspectos específicos de la mujer infectada relacionados con la reproducción y la gestación. El manejo de la gestante infectada por el VIH se basará en la estabilización de la infección (tratamiento antirretroviral), en la prevención de la transmisión materno-fetal y en la prevención de complicaciones obstétricas frecuentes en estas pacientes.

VIH Y GESTACIÓN

Cribado de la infección por VIH durante la gestación

Para poder prevenir la transmisión vertical de forma eficaz es imprescindible identificar a la gestante infectada por el VIH. El cribado sistemático debe realizarse lo antes posible, para poder adecuar el control gestacional y minimizar el riesgo de transmisión vertical.

Se recomienda repetir la serología VIH durante el tercer trimestre de embarazo, a todas las gestantes, con el fin de identificar las seroconversiones. En mujeres con riesgo de exposición alta al VIH o pareja serodiscordante, se debería repetir la serología VIH trimestralmente.

En caso de no disponer de serología de VIH, debería garantizarse la realización de un test rápido de VIH. El diagnóstico intraparto permite la aplicación de medidas efectivas de prevención durante el parto (tratamiento materno antirretroviral profiláctico y cesárea electiva) y el posparto (inhibición de lactancia materna y tratamiento antirretroviral del recién nacido).

Prevención de la transmisión perinatal

La transmisión materno-fetal del VIH en ausencia de intervención materna varía entre el 15-45%. La transmisión vertical del VIH puede producirse intraútero (25-40%), intraparto (60-75%) o durante la lactancia (5-20%).

Existen diferentes factores asociados a la transmisión perinatal (concomitancia de otras infecciones de transmisión sexual, uso de drogas, tratamiento antirretroviral, etc.). Existe una relación lineal entre la tasa de transmisión y la carga viral, sin existir un valor umbral por debajo del cual no exista riesgo de transmisión materno-fetal.

Actualmente, con la aplicación del conjunto de medidas de prevención eficaces, principalmente el uso de fármacos antirretrovirales (ARV), la realización de cesárea electiva en casos seleccionados y la supresión de la lactancia materna se ha conseguido disminuir la tasa de transmisión vertical del VIH a menos del 1%. Esta cifra es cercana a cero en mujeres con TAR y carga viral (CV) indetectable de forma sostenida.

En la actualidad, los casos de infección por VIH pediátrico son debidos a la aplicación subóptima de las medidas de prevención, principalmente por no diagnóstico o diagnóstico tardío del VIH materno en la gestación.

Las diferentes estrategias que se han implantado para conseguir una reducción significativa de la transmisión materno-fetal son:

Tratamiento antirretroviral (TAR)

La mayor disminución en las tasas de transmisión materno-fetal se ha conseguido con el uso de los tratamientos antirretrovirales. El tratamiento antirretroviral combinado está actualmente indicado de forma universal en personas con infección por el VIH, consiguiendo en la mujer embarazada el doble objetivo de un óptimo control de la infección materna con la máxima disminución de la tasa de transmisión vertical (TV), que llega a situarse por debajo del 0,5% en la actualidad.

En gestantes en TAR con buena adherencia al tratamiento y CV inferior a 50 cop/ml la perfusión de zidovudina endovenosa intraparto no se recomienda en la actualidad ya que no aporta ningún beneficio adicional en términos de prevención de la TV. En la cohorte francesa (*The French Perinatal Cohort*) se evaluaron >11.000 mujeres embarazadas con infección VIH en TARc entre 1997 y 2010. No se encontró ningún caso de TV entre 369 mujeres con CV inferior a 1000 copias/ml que no recibieron profilaxis intraparto.

En cambio, el papel de la zidovudina endovenosa intraparto sigue siendo muy importante en gestantes sin TAR durante la gestación, o con control subóptimo de carga viral, estando indicado

en mujeres con CV > 1000 copias/ml o desconocida en el momento del parto. Si la gestante no ha realizado ningún TAR durante la gestación, como por ejemplo en casos de diagnóstico intraparto, se recomienda además de la zidovudina endovenosa, iniciar tratamiento antirretroviral combinado oral con tenofovir + emtricitabina + raltegravir (por su rápido paso transplacentario).

En aquellas gestantes con CV entre 50 y 1.000 copias/mL, la mayoría de las sociedades científicas consideran también el uso de zidovudina endovenosa intraparto, ya que el riesgo de TV estaría ligeramente aumentado (1-2%) respecto a aquellas con CV < 50 copias/ml (<1%).

Intervenciones obstétricas

En cuanto a la vía del parto, el objetivo será garantizar el mínimo riesgo de transmisión vertical del VIH con la mínima morbilidad materna y fetal. La decisión debe implicar a la madre y al equipo médico, teniendo en cuenta la carga viral, la eficacia de la cesárea electiva en la prevención de la TV, el uso de la terapia combinada durante el embarazo y los deseos de la paciente.

En la actualidad, está clara la recomendación de opción a parto vaginal en aquellas gestantes en TAR y CV indetectable (en las 4-6 semanas previas al parto). Además, debe existir un buen control gestacional y un correcto cumplimiento terapéutico. En estos casos, la cesárea electiva no parece aportar un beneficio adicional en la prevención de TV. Están formalmente contraindicadas la monitorización fetal invasiva y la realización de bioquímica en sangre de calota fetal. El riesgo de transmisión vertical no parece aumentado en pacientes con RPM (<24 h) que reciben TAR y mantienen una carga viral plasmática indetectable. Por tanto, la rotura de membranas no es una contraindicación para el parto vaginal. No obstante, se recomienda la estimulación inmediata con el fin de que el parto se produzca con el menor lapso de tiempo de RPM.

Por otro lado, se recomienda cesárea electiva en gestantes con CV > 1000 copias/mL o desconocida en las 4 semanas previas al parto, así como en ausencia de tratamiento antirretroviral o monoterapia con zidovudina. Las indicaciones de parto mediante cesárea se detallan en la tabla 30-1.

En mujeres en TAR con CV entre 50-1000 copias/mL se dispone de menos evidencia sobre los beneficios de la cesárea electiva, pero se deberá individualizar teniendo en cuenta el tiempo de TAR, la adherencia y la existencia o no de fracasos previos. Un análisis de 12.486 gestaciones en Reino Unido e Irlanda mostró en pacientes con CV entre 50 y 399 cop/ml, un 0,77% de TV en caso de cesárea electiva respecto a 1,6% en caso de parto vaginal. Aunque la diferencia no resultó ser estadísticamente significativa, sí parece clínicamente relevante.

Se recomienda realizar la cesárea a las 38 semanas si la indicación es como prevención de la TV, para evitar el inicio espontáneo del parto. En cambio, cuando la cesárea electiva se realice por indicación obstétrica se recomienda programarla sobre las 39 semanas de gestación para minimizar el riesgo de distrés respiratorio neonatal.

Intervenciones sobre el neonato

En nuestro medio está indicada la lactancia artificial en todos los casos y la profilaxis neonatal con zidovudina durante 4 semanas. En caso de madres no tratadas, o inicio de tratamiento

tardío (<4 semanas antes del parto) o con carga viral detectable se recomienda el tratamiento antirretroviral combinado al neonato.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE LA GESTACIÓN

Actualmente es indiscutible que los beneficios del TARc superan los potenciales riesgos sobre la gestante, el feto o el recién nacido. La utilización correcta y regular del TAR para conseguir una carga viral indetectable de manera precoz y persistente se ha demostrado la estrategia más eficaz para la prevención de la transmisión vertical del VIH.

El esquema de inicio de TAR en la gestación se resume en la Figura 30-1. Las indicaciones y el tipo de tratamiento antirretroviral en la gestante no deben diferir de las consideraciones generales para el adulto no gestante, con algunas salvedades. Si la gestante ya estaba en tratamiento antes del embarazo, se recomienda no suspenderlo, si éste era efectivo, modificando únicamente aquellos fármacos de mayor potencial teratogénico o con menos experiencia en la gestación o con efectos farmacocinéticos desfavorables en la gestación que puedan requerir un cambio de pauta o ajuste de dosis. En caso de no estar en tratamiento, debe ofrecerse el inicio de TAR lo antes posible, incluso en el primer trimestre. Las pautas estándares de tratamiento incluyen el uso de 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) en combinación con un inhibidor de la integrasa (II) o un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir (IPr). Los fármacos de uso preferente en el embarazo se detallan en la tabla 30-2, aunque las recomendaciones están en continua actualización.

Teratogenia

Los datos publicados sobre ARV y gestación, sobre todo cuando se usan de manera combinada son insuficientes. En cualquier caso en estudios observacionales, la incidencia de malformaciones congénitas no es superior en niños nacidos de madres expuestas a antirretrovirales en el primer trimestre de embarazo (2,9% nacidos vivos vs 2,8% en madres no expuestas; RR 1,02; IC 95%: 0,86-1,22) . Se habían descrito malformaciones a nivel de sistema nervioso central y defectos del tubo neural con el uso de efavirenz, aunque principalmente en estudios anima-

Tabla 30-1. Indicaciones de cesárea

<i>Electiva</i>	No TARc
	CV detectable entre las 34-36 semanas (50-1000?)
	CV desconocida
	Diagnóstico de infección VIH periparto
	No aceptación de parto vaginal por parte de la paciente
<i>Intraparto</i>	Monitorización patológica

les y algunos casos retrospectivos en humanos. Datos prospectivos más recientes del *Antiretroviral Pregnancy Registry* y otras publicaciones incluyendo metaanálisis no confirman dicha asociación y de hecho, la OMS lo considera actualmente un fármaco seguro que puede usarse en cualquier trimestre de la gestación. En Julio 2019, se publicaron datos de un estudio observacional en Botswana (TSEPAMO *surveillance study*) en el que se asociaba dolutegravir a una mayor incidencia de defectos del tubo neural (DTN) en comparación con otros antirretrovirales (0.30% vs. 0.10%). Datos actualizados sobre la misma cohorte en Botswana no han podido confirmar dicha asociación (prevalencia actual DTN en expuestos a dolutegravir (0.15%, estadísticamente no significativa con respecto a los expuestos a otros antirretrovirales). Aun cuando el riesgo de teratogenia de dolutegravir en el primer trimestre del embarazo es muy bajo, debe consensuarse con la mujer su indicación preconcepcional y durante las primeras 6 semanas de gestación. Una vez superadas las 6 semanas de gestación, no está justificado retirar el fármaco en ausencia de otros motivos.

Riesgos específicos en gestantes

Los fármacos antirretrovirales utilizados en la actualidad tienen mejores perfiles de seguridad y menores efectos adversos que los antirretrovirales clásicos que se habían asociado a diversos efectos adversos como mielopatía, miopatía, neuropatía periférica, trastornos metabólicos, efectos sobre el sistema reproductivo e inmunológico, efectos mutagénicos y carcinogénicos. Existe escasa información sobre los efectos adversos del tratamiento antirretroviral actual en la población gestante. En todo caso, ante un cuadro compatible con un efecto adverso, deberá valorarse individualmente su posible relación con el fármaco y la conducta a seguir, teniendo en cuenta posibles modificaciones en la pauta de TAR para asegurar una buena adherencia durante la gestación. Especial mención merecen:

- ☐ Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono con los inhibidores de las proteasas, pudiendo incrementar el riesgo de diabetes gestacional.
- ☐ La toxicidad mitocondrial asociada a los inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos (ITINN), cuyos síntomas pueden remedar cuadros clínicos graves propios del embarazo como el síndrome de HELLP o la esteatosis hepática.

COMPLICACIONES MATERNO FETALES DE LA GESTACIÓN

La gestación en mujeres infectadas por el VIH debe considerarse de alto riesgo, habiéndose descrito un incremento de resultados perinatales adversos. A pesar de existir algunos datos controvertidos debido a la existencia de múltiples factores de confusión, la infección por el VIH o bien el uso de TARc durante la gestación se ha asociado con una incidencia aumentada de parto prematuro y a un incremento de complicaciones perinatales placentarias (preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino y muerte fetal intraútero).

Se dispone de suficiente evidencia para afirmar que existe un mayor riesgo de prematuridad en las gestantes infectadas por VIH, pero se desconocen los mecanismos implicados en la misma. Múltiples estudios han intentado relacionar el incremento en la prematuridad con el TARc (principalmente el tratamiento con inhibidores de proteasa iniciados pregestacionalmente), pero en la actualidad los resultados siguen siendo controvertidos. Dado que múltiples patologías obstétricas pueden concluir con un parto prematuro, es posible que distintos factores causales estén implicados en cada uno de los tipos de prematuridad.

La mayor incidencia de resultados perinatales adversos asociados a insuficiencia placentaria (preeclampsia, RCIU, muertes fetales) en gestantes infectadas por el VIH es actualmente uno de los principales motivos de preocupación y estudio entre las mujeres embarazadas infectadas por el VIH, especialmente en los países desarrollados. Sin embargo, los mecanismos etiopatogénicos implicados en tales resultados perinatales adversos no han podido ser dilucidados aún. Un estudio realizado en Barcelona, encuentra un incremento de muertes fetales (6,1%) y preeclampsia (10,9%) en mujeres en tratamiento antirretroviral, encontrando el TAR previo al embarazo factor de riesgo independiente en mujeres infectadas por el VIH (OR 5,6 CI 95% 1,7-18,1; $p=0.004$). El Grupo Colaborativo Europeo, describe la preeclampsia como la complicación del embarazo más frecuentemente observada en mujeres con tratamiento antirretroviral, y descri-

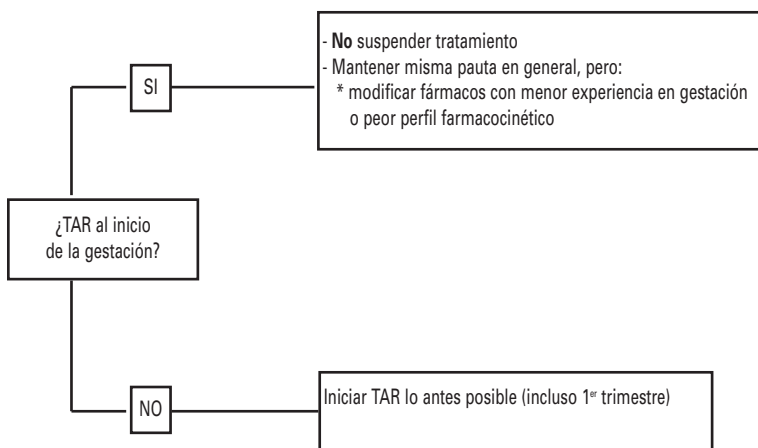


FIG. 30-1. Momento de inicio del tratamiento antirretroviral combinado durante la gestación

Tabla 30-2. Fármacos antirretrovirales en la gestación

ITIN (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Nucleósidos)	<i>Recomendados</i>	Lamivudina (3TC) Abacavir (ABC)* solo en pacientes con HLA-B*5701 negativo Emtricitabina (FTC) Tenofovir (TDF) Tenofovir alafenamida fumarato (TAF)
	<i>Alternativos</i>	Zidovudina (AZT/ZDV)
ITINN (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no Nucleósidos)	<i>Alternativos</i>	Efavirenz (EFV) Rilpivirina (RPV) (no recomendado si ARNVIH >105cop/mL/ CD4<200)
	<i>No datos suficientes para recomendarlos</i>	Doravirina
	<i>No recomendados</i>	Nevirapina (NVP)
IP (Inhibidores de proteasa)	<i>Recomendados</i>	Darunavir/Ritonavir (DRVr) Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)
	<i>No recomendados</i>	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ¹
Inhibidores de la fusión	<i>No recomendados</i>	Emfuvirtide (T-20) Maraviroc (MVC)
	<i>No datos suficientes para recomendarlos</i>	Ibalizumab (IBA) Fostemsavir (FTR)
Inhibidores de la integrasa	<i>Recomendado</i>	Raltegravir (RAL) Dolutegravir (DTG)
	<i>No datos suficientes para recomendarlos</i>	Bictegravir
	<i>No recomendados</i>	Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI) Cobicistato (COBI) Cabotegravir (CAB)

Comentario: *Si ya lo tomaba, se podría continuar

be también un aumento de la tasa de fetos muertos. Sin embargo un metaanálisis en 2015 al respecto no pudo demostrar tal asociación. El bajo peso al nacimiento también se ha relacionado con el uso de TAR previo a la gestación (OR: 3.6; 95% CI: 1.7 – 7.7) pero existen datos contróvertidos al respecto.

La exposición intraútero a los ITIAN se ha asociado también a disfunciones mitocondriales neonatales. Lo más frecuente es que los neonatos no presenten ninguna clínica, pero la toxicidad mitocondrial secundaria a antirretrovirales incluye desde una hiperlactatemia asintomática hasta retraso en el desarrollo psicomotor. Se ha reportado en neonatos asintomáticos expuestos intraútero a antirretrovirales, evidencia molecular y morfológica de disfunción mitocondrial. La persistencia de toxicidad mitocondrial en linfocitos de sangre periférica de niños expuestos intraútero a ARV, se ha descrito incluso a los 2 años de vida. Las implicaciones de dicha toxicidad mitocondrial a largo plazo en niños expuestos no infectados son desconocidas. Se ha descrito un desarrollo neurológico similar a niños no expuestos a TAR. A nivel cardiovascular, se han descrito sutiles alteraciones morfológicas y funcionales en el corazón de niños expuestos. Estas alteraciones se encuentran ya presentes en vida fetal, y podrían estar asociadas al tratamiento con zidovudina, pero es necesaria una mayor evidencia para evaluar dichos cambios así como su relación con el VIH o con el TAR.

MANEJO DE LA GESTACIÓN EN LA MUJER INFECTADA POR EL VIH

Las gestantes infectadas por el VIH deberán ser atendidas durante el embarazo, parto y posparto por un equipo multidisciplinario que incluya un obstetra especializado, infectólogo o especialista en medicina interna, y pediatra. Los aspectos específicos a tener en cuenta durante el control de la gestación se detallan en la tabla 30-3.

Para el cribado de anomalías cromosómicas en la gestante VIH se realizará el mejor test disponible en función de la edad gestacional. Los parámetros bioquímicos y ecográficos valorados en los test de cribado existentes, tanto de 1^{er} como de 2^o trimestre pueden ser aplicados en mujeres VIH, siendo de elección el test combinado de 1er trimestre. En caso de riesgo elevado de aneuploidía, puede plantearse la determinación de ADN fetal en sangre materna para seleccionar aquellas pacientes que serían candidatas a la realización de prueba invasiva. La amniocentesis no transplacentaria se considera el procedimiento invasivo de elección, preferible a la biopsia corial por el mayor riesgo teórico de transmisión de la biopsia corial. Con la información disponible en la actualidad la amniocentesis realizada en óptimas condiciones (TAR, CV indetectable o lo más baja posible, técnica no transplacentaria) no parece incrementar el riesgo de transmisión vertical. Aun así, las indicaciones del procedimiento invasivo deben ser estrictas, desaconsejando su realización en casos médicamente no justificados. La paciente debe estar informada de los riesgos y beneficios de la realización de un test invasivo.

La amenaza de parto prematuro (APP) y la rotura prematura de membranas (RPM) son situaciones que requieren un particular manejo en la gestante infectada por VIH. Estudios realizados antes de la utilización del TAR muestran un mayor riesgo de TV asociado a la prematuridad y la

RPM. El riesgo de TV es mucho menor en aquellas gestantes en TAR con buen control de carga viral y aunque los datos reportados en la literatura son escasos el riesgo de TV no parece asociado a la edad gestacional o al número de horas de RPM.

En caso de APP/RPM, con riesgo elevado de parto y carga viral detectable, debe valorarse la administración de zidovudina intravenosa profiláctica junto con el tratamiento tocolítico. En caso de estabilización del cuadro, con cese de dinámica uterina y no progresión de condiciones cervicales, se suspenderá el tratamiento con zidovudina intravenosa. No debe prolongarse el tratamiento durante más de 24-48 horas dado el riesgo de toxicidad del tratamiento endovenoso prolongado.

En el manejo de la RPM en la gestante infectada por el VIH es preciso individualizar cada caso según la edad gestacional, el estado materno y fetal, la situación virológica de la madre y el TAR. Todas las pacientes deberán recibir TAR y llevar a cabo el resto de medidas habituales. En general, a partir de las 34 semanas de gestación en pacientes con carga viral indetectable, el riesgo de complicaciones asociadas a la prematuridad puede considerarse asumible, con lo que la tendencia sería a la finalización de la gestación, previa maduración pulmonar fetal con corticoides. En aquellas pacientes con carga viral no controlada valorar la finalización a partir de las 30-32 semanas.

La vía del parto vendrá determinada por el uso de TAR y la carga viral materna. En mujeres con TAR sostenido y CV indetectable en al menos 2 determinaciones consecutivas, no está indicada la cesárea ni la zidovudina iv.

Tabla 30-3. Control de la gestación

-
- ☐ Informar detalladamente de los riesgos de la gestación y de las potenciales complicaciones y toxicidad del TAR sobre la madre, el feto y el neonato.
 - ☐ Identificar consumo de tóxicos
 - ☐ Estudio de otras patologías asociadas: Cultivos genitales para el diagnóstico de otras enfermedades de transmisión sexual (*N. Gonorrheae* y *Chlamydia Trachomatis*) y cribado de patología cervical con citología cervico-vaginal si procede.
 - ☐ Actualización de calendario vacunal.
 - ☐ Prevención de infecciones oportunistas cuando esté indicado.
 - ☐ Inicio o adecuación del TAR
 - ☐ Control sucesivo del estado inmunológico (linfocitos T CD4+ y CV) y de toxicidad por ARV (hemograma, perfil hepático).
 - ☐ Control de tensión arterial y de proteinuria.
 - ☐ Control estricto de crecimiento fetal y ecocardiografía fetal.
 - ☐ Control del riesgo de parto prematuro (longitud cervical en la ecografía de las 20 semanas).
 - ☐ Valoración global de la vía del parto a las 36 semanas.
-

REPRODUCCIÓN

La mejora en la supervivencia y calidad de vida de las personas infectadas por el VIH, la eficacia del TAR y la reducción de la transmisión vertical ha permitido que un número cada vez mayor de personas infectadas se planteen la posibilidad de tener un hijo.

En la última década varios estudios han demostrado que la transmisión del VIH mediante relaciones sexuales es negligible cuando la persona con la infección toma tratamiento antirretroviral y mantiene carga viral indetectable durante al menos 6 meses, considerándose en la actualidad las relaciones sexuales desprotegidas periovulatorias la opción reproductiva de elección. Las opciones reproductivas (por orden de recomendación), en función del miembro de la pareja infectado se detallan en la tabla 30-4. No obstante, se deberá recalcar a la pareja la importancia de asegurar el correcto cumplimiento del tratamiento antirretroviral (mínimo 6 meses de tratamiento y al menos dos cargas virales indetectables separadas 3 meses) antes del intento de concepción. Así mismo, se recomienda el cribado y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual en ambos miembros de la pareja antes de iniciar relaciones sexuales desprotegidas ya que éstas se asocian a un mayor riesgo de transmisión del VIH.

Tabla 30-4. Opciones reproductivas en función del miembro de la pareja que presenta infección por VIH

<i>OPCIONES REPRODUCTIVAS</i>		
(por orden de recomendación, cuando la persona con la infección toma tratamiento antirretroviral y mantiene carga viral indetectable durante al menos 6 meses, con cribado de infecciones de transmisión sexual negativo)		
MUJER con INFECCIÓN VIH	HOMBRE con INFECCIÓN VIH	AMBOS MIEMBROS con INFECCIÓN VIH
Autoinseminaciones con jeringa ¹	Relaciones desprotegidas en periodo periovulatorio ²	Relaciones desprotegidas
Relaciones sexuales desprotegidas en periodo ovulatorio ¹	Inseminación con técnicas de lavado seminal si se requieren técnicas de reproducción asistida por esterilidad	
Técnicas de reproducción asistida si existe esterilidad o patología que lo indique (ej. patología tubárica)	Inseminación con semen donante (si la pareja desea eliminar de forma absoluta el riesgo de infección o por indicación andrológica)	

Comentarios: ¹Tener en cuenta en la toma de decisiones si la pareja tiene relaciones sexuales no protegidas de forma habitual. Puede asociarse test de ovulación en orina. ²Considerar PrEP diaria si adherencia subóptima al TAR o carga viral no indetectable en el hombre.

Tabla 30-5. Objetivos del consejo preconcepcional

<i>Informar</i>	Riesgo de TRANSMISIÓN materno-fetal y las estrategias aplicables para disminuirlo Posibles complicaciones de la gestación. Manejo como gestación de alto riesgo
<i>Evaluar</i>	Estado de la INFECCIÓN MATERNA: estadio clínico, inmunológico, carga viral, tratamiento antirretroviral y adherencia al mismo Conductas de riesgo (uso de drogas) Descartar otras infecciones Estudio de FERTILIDAD si indicado (historia sugestiva, ausencia de antecedentes genésicos previos, edad materna > 35 años). A la PAREJA. Información de los riesgos de transmisión horizontal en caso de parejas serodiscordantes e información sobre las distintas opciones de reproducción
<i>Actuar</i>	Actualización de las vacunas indicadas Mejora del estado nutricional si procede Realizar las modificaciones necesarias en el tratamiento antirretroviral (fármaco más eficaz con la menor toxicidad) Contracepción efectiva hasta optimización del caso para la gestación.

Profilaxis Pre-exposición con intención concepcional

En aquellos casos en los que el hombre no consiga CV indetectable mantenida o no se pueda garantizar la correcta adherencia al tratamiento antirretroviral, se podría considerar la profilaxis pre-exposición (PrEP) diaria de la pareja, con tenofovir + emtricitabina, una estrategia válida de concepción segura (aunque no de riesgo cero).

En mujeres con infección VIH con CV positiva (ya sea por mala adherencia al tratamiento antirretroviral o por otros motivos) la autoinseminación sería la opción reproductiva más recomendada. Podría plantearse la PrEP a la pareja negativa para evitar la transmisión horizontal, pero desde el punto de vista de la concepción se deberían aplicar las medidas necesarias para conseguir la indetectabilidad antes de la concepción.

La PrEP no parece aportar ningún beneficio cuando existe una buena adherencia al tratamiento antirretroviral y carga viral indetectable de manera mantenida y por tanto no estaría recomendada en estos casos.

FERTILIDAD

Parece existir una disminución en la fertilidad de las mujeres infectadas por el VIH que puede ocurrir en todos los estadios de la infección. Esta subfertilidad puede ser debida a distintos mecanismos, como alteraciones hormonales (mayor frecuencia de alteraciones menstruales,

ciclos anovulatorios y fallo ovárico prematuro) o mayor frecuencia de infecciones del tracto genital superior (con secuelas secundarias a nivel tubárico). Se ha descrito hasta un 40 % de patología tubárica en mujeres infectadas por el VIH con deseo gestacional. Parece existir también un factor ovocitario secundario a toxicidad mitocondrial del tratamiento antirretroviral que puede justificar las menores tasas de gestación descritas cuando se realiza una fecundación *in vitro*.

La infección por el VIH o el tratamiento ARV se asocian asimismo a alteraciones seminales en los hombres infectados (en el volumen de semen o en la forma, número o movilidad de los espermatozoides).

Por todo lo anteriormente expuesto, se recomienda la valoración basal de la fertilidad teniendo en cuenta la edad materna, el historial reproductivo, antecedentes patológicos o patología previa relacionada con infertilidad (enfermedad inflamatoria pélvica, hidrosálpinx, etc.) antes de cualquier intento de concepción. Igualmente, se recomienda revaloración a los 6 meses y derivación en caso de no gestación a una unidad especializada para estudio completo y eventual tratamiento de reproducción asistida.

CONSEJO PRECONCEPCIONAL

El objetivo del consejo preconcepcional es planificar la gestación con tal de que se produzca de la forma y en el momento más óptimos, minimizando los riesgos para la madre, el feto y el recién nacido, así como el riesgo de transmisión a la pareja en caso de no estar infectada. Parece, por tanto, imprescindible el ofrecer la posibilidad de consejo preconcepcional a toda mujer VIH positiva, enfocado la valoración en los aspectos que se resumen en la tabla 30-5.

Con todo esto, el profesional debe valorar cada caso, contraindicando la gestación en aquellos casos que considere necesario (enfermedad no estable, consumo activo de drogas, mala adherencia al tratamiento antirretroviral). Deberá entonces seleccionar un método anticonceptivo adecuado y planificar las estrategias a seguir, conjuntamente con el infectólogo, con el fin de definir el modo y el momento más óptimos para conseguir una gestación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf
2. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). Available at: <https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>
3. Bourdon M, Garnier A, Maignien C, et al. Assisted reproductive technology outcomes in women with a chronic viral disease. *AIDS*. 2021;35(7):1073-1081. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33946086>
4. Cardiac Remodeling and Hypertension in HIV-Uninfected Infants Exposed in utero to Antiretroviral Therapy. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3347109>

Capítulo 31

Infección por VIH en la edad pediátrica

Claudia Fortuny, Antoni Noguera

Introducción
Epidemiología. Vías de transmisión
Diagnóstico
Historia natural. Clínica

Control y seguimiento de los niños
expuestos e infectados
Tratamiento

INTRODUCCIÓN

La infección VIH en el paciente pediátrico tiene características especiales y diferentes a las que presenta el adulto. Es por todo ello importante revisar los aspectos básicos de su diagnóstico, atención y tratamiento.

Cabe recordar que la mayoría de niños adquieren la infección por transmisión vertical, en un periodo de la vida en el que son más susceptibles a sus efectos. Afortunadamente la aplicación correcta de las medidas de prevención de la transmisión vertical permite evitar nuevas infecciones y por otro lado el tratamiento antirretroviral (TAR) cambiar el curso de la enfermedad, reducir su impacto y mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

ONU Sida estimó en Julio de 2022, en 1,7 millones (0,4 millones) de menores de 15 años infectados por el VIH. Cerca del 90% de estos niños viven en el continente africano, al igual que la mayoría de los nuevos casos registrados en el 2021, 160.000. No obstante, la implementación de los programas de prevención de la transmisión vertical, ha permitido que actualmente más de 15 países de recursos limitados, como Cuba y Tailandia, cumplan los criterios establecidos para considerar erradicada la infección VIH por esta vía.

La transmisión vertical (madre-hijo) incluye tres tiempos distintos:

- *Transmisión prenatal.* El VIH puede atravesar la placenta e infectar al feto. Las infecciones en las primeras semanas del embarazo son poco frecuentes y pueden ser responsables de abortos.

tos, en general (75-80%) la transmisión ocurre a partir de las 28 semanas de gestación. Entre el 25-35% de las infecciones en hijos de gestantes infectadas por el VIH y no tratadas son prenatales. No obstante, la infección fetal es más probable en gestantes con infección aguda (hasta 8 veces), inmunodeprimidas, con sida y sin TAR efectivo.

- *Transmisión perinatal, durante el parto.* El contacto de las mucosas del feto o recién nacido con la sangre y secreciones del canal del parto o las micro- transfusiones que se producen durante las contracciones uterinas, representan el principal mecanismo de infección del feto. En ausencia de lactancia materna y TAR, aproximadamente dos tercios de las infecciones se producen durante el parto.
- *Transmisión post-natal, a través de la lactancia materna.* La leche contiene tanto partículas virales libres como células infectadas, que serían las responsables de la infección por esta vía. La infección aguda de la madre mientras amamanta a su hijo supone un riesgo dos veces mayor de infección (28%), en relación al de las madres con infección crónica que amamantan a sus hijos y no reciben TAR.

El riesgo de transmisión vertical se ha correlacionado con la carga viral materna (infección aguda, enfermedad avanzada, ausencia de tratamiento o tratamiento no efectivo), la duración de la exposición del feto o recién nacido al VIH materno (tiempo de ruptura de las membranas amnióticas, duración de la lactancia materna o el parto por cesárea versus parto vaginal). Así mismo el recuento inferior a 200 linfocitos CD4 en la madre, el uso de drogas durante el embarazo, o la prematuridad suponen una mayor probabilidad de infección.

Las tasas de transmisión vertical, en ausencia de medidas de prevención, oscilan entre 25-40% en aquellos lugares en los que se mantiene la lactancia materna, y entre el 14-25% en aquellos países donde esta contraindicada por tener acceso a una lactancia artificial segura.

La profilaxis de la transmisión vertical es altamente efectiva y ha reducido drásticamente el número de niños infectados. En la actualidad en nuestro medio, y en aquellos países de nivel socioeconómico igual o superior las tasas de transmisión vertical oscilan entre el 0,5 y 1%, y en aquellos de recursos limitados con acceso al TAR se sitúan entorno al 5%. De hecho, la mayoría de las nuevas infecciones por transmisión vertical son resultado de infecciones agudas durante el embarazo o periodo de lactancia, y en general fruto de gestaciones no controladas.

Las medidas de profilaxis de la transmisión vertical incluyen: la prevención de la infección en mujeres, el cribado universal de la infección VIH en las gestantes, el acceso al tratamiento anti-retroviral combinado previo a la gestación o durante la misma, el control de la replicación viral durante el embarazo, elección de la vía de parto, la profilaxis antirretroviral adecuada del recién nacido y evitar la lactancia materna si es posible (Ver capítulo 30).

Los niños pueden infectarse, así mismo por:

- *Transmisión sexual.* Actualmente la vía de transmisión más frecuente, y a considerar en aquellos niños con antecedente de una agresión sexual y en adolescentes sexualmente activos.

- *Transmisión parenteral.* Cada vez menos frecuente, pero ha de contemplarse en aquellos niños que proceden de países donde el control de los hemoderivados, no está garantizado y en los que las transfusiones son frecuentes (malaria), o en pacientes que han tenido contacto con material contaminado con sangre y en los adolescentes usuarios de drogas.
- Una vía de infección anecdótica, pero descrita es el *contacto con mucosa oral* del paciente con alimentos pre-masticados que contienen sangre de una persona infectada.

El control de la transmisión vertical, ha determinado que la mayoría de pacientes menores de edad diagnosticados de infección VIH sean adolescentes, que han adquirido la infección por transmisión sexual y mucho menos frecuentemente por ahora a través de uso de drogas por vía parenteral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección VIH debe establecerse de forma precoz, en especial en los recién nacidos y lactantes hijos de madres infectadas, pues permite el inicio del tratamiento antirretroviral evitando la morbilidad y mortalidad del VIH en este grupo de edad.

A diferencia de los adultos y niños mayores de 2 años, la confirmación diagnóstica de la infección VIH en los de menor edad (hijos de madres infectadas) requiere de pruebas de detección de material genético del VIH. Los recién nacidos y lactantes, expuestos al VIH materno, presentan anticuerpos específicos frente al virus, resultado del paso transplacentario de la IgG materna, y estos pueden persistir hasta los 18-24 meses de edad.

Los niños infectados por transmisión vertical son en su mayoría asintomáticos al nacer, y por este motivo las pruebas diagnósticas resultan clave tanto para confirmar, como para descartar la infección.

Pruebas de detección de material genético del VIH

Son las indicadas para el diagnóstico de la infección por transmisión vertical. Permiten el diagnóstico en las primeras horas de vida en aquellos neonatos infectados prenatalmente, o después de la 1ª semana de vida en los infectados durante el parto. Las pruebas de detección del ARN-VIH ofrece como ventaja de ser más precoz (93% de diagnósticos a las 2 semanas de vida, en neonatos infectados durante el parto) y mantienen su capacidad de identificar subtipos no B u O del VIH, no infrecuentes en gestantes procedentes de África Subsahariana. La detección de ADN del VIH integrado ofrece como ventaja poder realizar el diagnóstico en neonatos hijos de madres con riesgo de transmisión en tratamiento al final del embarazo, dado que éste podría inhibir la carga viral del recién nacido. La identificación del virus, su material genético (ADN o ARN) o sus proteínas en plasma, tejidos u otros líquidos biológicos (LCR), confirma el diagnóstico en los primeros días de vida y siempre antes de los 6 meses.

Es preciso el seguimiento de los neonatos hijos de madres infectadas, para confirmar o descartar la infección VIH lo antes posible. Las guías actuales recomiendan no obstante, un seguimiento distinto para aquellos lactantes hijos de madres con bajo riesgo de transmisión de la infección (gestantes en tratamiento antirretroviral y control de la replicación viral las últimas 4 semanas del embarazo), que para los recién nacidos hijos de madres con elevado riesgo de transmisión de la infección (gestación sin medidas adecuadas de profilaxis: no control, no tratamiento durante el embarazo, carga viral elevada, no controlada o desconocida) (Tabla 31.4)

Pruebas serológicas

Incluyen pruebas de detección de anticuerpos frente a VIH y test que combinan detección de anticuerpos y antígenos/proteínas virales. La sensibilidad de los test antigénicos es inferior que las pruebas de detección de material genético del VIH, en niños expuestos. Es importante tener en cuenta que **todos** los lactantes hijos de madres infectadas por el VIH (lactantes expuestos al VIH) serán sero-positivos para este virus, es decir tendrán pruebas serológicas positivas durante los primeros meses. A partir de los 10 meses pueden perder estos anticuerpos, pero en general por la mayor sensibilidad de los test serológicos no negativizan la serología hasta los 12-18 meses, e incluso pueden hacerlo algo más tarde (lactantes expuestos al VIH, no infectados y serorevertidos).

En niños de más de 18 meses o en aquellos de cualquier edad cuyas madres no estaban infectadas, o infectados por otras vías, el diagnóstico puede realizarse mediante pruebas serológicas que identifican la respuesta específica frente a las proteínas virales.

Toda prueba diagnóstica positiva deberá ser confirmada en una segunda determinación.

En los lactantes hijos de madres infectadas, que no realizan lactancia materna:

- La infección por el VIH se descarta definitivamente mediante dos o más pruebas negativas de detección de material genético del VIH realizadas en dos muestras de sangre independientes a partir del mes de vida y una de ellas a la edad de 4 meses o superior. También puede descartarse con dos serologías, en muestras separadas en el tiempo, a la edad de $\geq$ 6 meses (en ausencia de hipogammaglobulinemia o clínica sugestiva de infección VIH y con pruebas de detección del genoma del VIH negativas)
- La infección VIH por transmisión vertical, puede ser descartada presumiblemente: con dos test virológicos negativos (uno a la edad de 2 semanas, y un segundo a la edad de $\geq$ 4 semanas de vida), o 1 test virológico negativo a la edad de $\geq$ 8 semanas, o un test serológico negativo a los $\geq$ 6 meses de edad o después de esta edad, siempre que se constate ausencia de clínica o inmunodeficiencia celular, que sugieran infección VIH.

Al igual que en el resto de infecciones la clínica u otras alteraciones de laboratorio deben orientar a que el paciente atendido pueda estar infectado por el VIH. La identificación precoz de los niños infectados, permite iniciar tratamiento y evitar la progresión de la enfermedad.

CLÍNICA

La mayoría de los niños infectados por transmisión vertical se infectan al final del embarazo o durante el parto y son asintomáticos al nacer. Es más frecuente, sin embargo, en ellos el antecedente de prematuridad o bajo peso al nacer. Excepcionalmente algunos neonatos infectados prenatalmente pueden presentar sintomatología sugestiva de infección VIH (adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, púrpura petequeal, e infecciones congénitas o perinatales). Por otra parte, los lactantes infectados posnatalmente, presentan una progresión más lenta de la enfermedad. Así mismo, actualmente los lactantes infectados cuyas madres reciben TAR, presentan menores cargas virales y recuentos de linfocitos CD4 parecidos a ellas, hecho que determina un mejor pronóstico de la infección.

En ausencia de tratamiento el periodo de incubación de la infección VIH por transmisión vertical se sitúa como media en 4-5 meses (mediana 5 meses) y la edad media de progresión a sida de 4 a 6 años. Sin tratamiento, el riesgo de desarrollar sida o muerte es del 20% (16-24%) en el primer año en Europa, y de hasta el 50% en niños africanos, y disminuye a partir de entonces al 4,7% (3,3-6,5%) por año hasta los 6 años. De hecho sólo un 2,4% (1,1-4,6) de los niños con infección por transmisión vertical son asintomáticos (No progresores) a los 10 años.

La sintomatología clínica al inicio es inespecífica e incluye, entre otras manifestaciones: las linfadenopatías (en especial axilares e inguinales), la candidiasis oral, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la dermatitis o eccema seborreico. A estas manifestaciones se asocia con frecuencia una escasa ganancia de peso o detención del crecimiento.

En marzo de 2014, los CDC Control publicaron una nueva clasificación de la infección en estadios, común para adultos y menores de 13 años, en la que se incluyen 4 Estadios (0-1-2 y 3), que vienen a substituir los estadios N, A, B y C de la anterior clasificación. Los pacientes que cumplen las condiciones clínicas o inmunológicas del Estadio 3, previamente Estadio C, son considerados sida (Tabla 31-1). Así mismo, se han redefinido las categorías inmunológicas que quedan resumidas en la Tabla 31-2. El estadio 0 indica infección reciente y no suele utilizarse en la infección por VIH por transmisión vertical.

En los últimos años la historia natural de la infección VIH se ha visto modificada por la introducción del TAR. El inicio precoz del mismo, en las primeras semanas de vida ha determinado que la mayoría de niños infectados sean asintomáticos. No obstante, el hecho de que presenten una infección crónica que requiere de un tratamiento no exento de efectos secundarios, supone un mayor riesgo de desarrollar nuevas manifestaciones debidas a la inflamación y al efecto del TAR.

Analizamos a continuación las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por VIH en la edad pediátrica. Algunas son utilizadas para la clasificación de la enfermedad (Tabla 31-2).

Manifestaciones inespecíficas. Presentes en la mayoría de los niños infectados: linfadenopatías (bilaterales: región axilar, inguinal, laterocervicales, etc.), hepatomegalia, esplenomegalia, candidiasis oral, dermatitis eccematosa, retraso pondoestatural y/o pérdida ponderal, fiebre y diarrea inespecífica.

Infecciones bacterianas. Son características de la infección por VIH en el niño. Se trata de infecciones graves y, en ocasiones, recurrentes, como neumonía, sepsis, abscesos y celulitis. Las bacterias más frecuentemente aisladas son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella sp*, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas sp* (estos dos últimos más habituales en pacientes hospitalizados). Las infecciones del tracto respiratorio superior (otorrinolaringológicas: otitis y sinusitis), las diarreas (*Salmonella* y *Campylobacter*), las infecciones urinarias y las infecciones cutáneas son más comunes en estos pacientes.

Neumonía intersticial linfóide (NIL). Esta entidad es criterio diagnóstico de SIDA en niños menores de 13 años y se presenta en más de la mitad de los pacientes no tratados. Existe una variante nodular: la hiperplasia pulmonar linfóide. Se trata de una afectación pulmonar por infiltración de células linfoides y plasmáticas a la altura de los septos alveolares y peribronquiolares. El infiltrado es bilateral, de características reticulonodulares, que afecta predominantemente la región parahiliar. Se acompaña a menudo de adenopatías hiliares y mediastínicas. La clínica difiere entre unos pacientes y otros; aunque puede presentarse precozmente, en la mayoría de los niños se establece el diagnóstico después del primer año.

Manifestaciones neurológicas. Se ha propuesto para definir la afectación del SNC secundaria a esta infección el término de encefalopatía progresiva de la infancia asociada al VIH. La forma más grave, aunque no la más común de este cuadro, tiene un curso progresivo-subagudo que afecta predominantemente a lactantes y niños pequeños. Se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones de las áreas cognitiva, motora y del lenguaje, y de las funciones adaptativas, con una pérdida de las adquisiciones conseguidas y disminución de gestos y vocalizaciones; a menudo se acompaña de apatía, falta de interés por el entorno o aumento de la hiperactividad y labilidad emocional (irritabilidad) y es característica la tetraparesia espástica con afectación pseudobulbar o sin ella. La forma más frecuente de afectación neurológica de los niños con infección por VIH (anteriormente encefalopatía estática) se caracteriza por un curso más insidioso. Son niños que no alcanzan el desarrollo esperado para su edad, con un retraso más o menos importante, un cociente intelectual bajo, sin presentar en ningún momento pérdida de adquisiciones. Pueden presentar déficit motores asociados a las alteraciones cognitivas.

Infecciones oportunistas. Se presentan en general cuando el deterioro de la inmunidad celular es importante. La infección oportunista más frecuente en niños infectados por el VIH es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJ). La clínica característica de tos, taquipnea progresiva, disnea y fiebre, que puede no estar presente. La radiografía de tórax muestra la presencia de infiltrados bilaterales, pero puede ser normal al inicio. Tiene una elevada morbimortalidad y en muchos casos, es la primera manifestación de la enfermedad.

Otras infecciones oportunistas son candidiasis esofágica, criptosporidiasis, infección diseminada por CMV (neumonía, esofagitis, coriorretinitis, etc.), toxoplasmosis, micobacteriosis atípicas e infección diseminada por herpes virus. La criptococosis, la tuberculosis y la leucoencefalopatía multifocal ocurren en menos del 1 % de los niños infectados.

Tabla 31-1. Clasificación clínica de los niños infectados por el VIH (CDC 2014)

INFECCIÓN ASINTOMÁTICA
Niños que no presentan signos o síntomas atribuibles a la infección por VIH o aquellos que manifiestan tan sólo una de las condiciones descritas en la categoría A
SINTOMATOLOGÍA LEVE ASOCIADA A INFECCIÓN VIH
Niños que presentan dos o más de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías de sintomatología moderada o estadio 3
• Linfadenopatía (>0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral=1 localización) • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Dermatitis • Parotiditis • Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media
SINTOMATOLOGÍA MODERADA ASOCIADA A INFECCIÓN VIH
• Anemia (<8 gr/dL), neutropenia (<1000/mm³), o trombocitopenia (<100.000/mm³) persistentes >30 días • Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único) • Candidiasis, orofaríngea (muguet), persistente (>2 meses) en niños mayores de 6 meses • Cardiomiopatía • Infección por Citomegalovirus, con inicio durante el primer mes de vida • Diarrea, recurrente o crónica • Hepatitis • Estomatitis herpética (virus herpes simplex-VHS), recurrente (más de 2 episodios en un año) • Bronquitis, neumonitis, o esofagitis por VHS que se presentan en el primer mes de vida • Herpes zóster que afecta al menos en dos episodios distintos a más de un dermatoma • Leiomioma • Neumonía intersticial linfocítica (NIL) o Hiperplasia pulmonar linfocítica (HPL) • Nefropatía • Nocardiosis • Fiebre persistente (>1 mes) • Toxoplasmosis, con inicio antes del mes de vida • Varicela, diseminada
ESTADIO 3. DEFINICIÓN ENFERMEDADES OPORTUNISTAS EN INFECCIÓN VIH
• En niños < 6 años, infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un periodo de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres) • Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones) • Coccidiomicosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) • Criptococosis extrapulmonar • Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea persistente durante más de 1 mes

(Cont)

Tabla 31-1. Clasificación clínica de los niños infectados por el VIH (*Continuación*)

-
- Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos)
 - Encefalopatía asociada al VIH: (como mínimo uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes con la infección VIH que puedan explicar éstas alteraciones) a) Pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual, verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o test neuropsicológicos. b) Alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía axial computerizada o resonancia nuclear magnética (se requieren alteraciones importantes en éstas pruebas para el diagnóstico en niños menores de 2 años). c) Déficits motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha
 - Infección por herpes simplex con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida
 - Histoplasmosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma primario de SNC
 - Linfoma de Burkitt, o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido
 - Infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diseminada o extrapulmonar
 - Infección por otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
 - Infección por *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii*, diseminada (una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
 - Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 - Bacteriemia por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente
 - Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida
 - Síndrome de emaciación en ausencia de otra enfermedad que coincida con la infección VIH que justifique los siguientes hallazgos: A) Pérdida mantenida de peso >10 % , o B) Pérdida de peso durante el seguimiento al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año, o C) Peso por debajo del percentil 5, en tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días además de a) diarrea crónica (ej, 2 o más deposiciones por día durante al menos 30 días, o b) fiebre documentada (durante un período mínimo de 30 días, intermitente o constante
-

Tabla 31-2. Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos T-CD4+ específicos para cada edad, en número total y en porcentaje

Categoría inmunológica	Edad de los niños					
	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	ml	(%)	ml	(%)	ml	(%)
Estadio 1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
Estadio 2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	15-25
Estadio 3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Neoplasias. Poco frecuentes en esta edad, el sarcoma de Kaposi se ha diagnosticado en algunos niños; su incidencia es baja, al igual que la de los linfomas no Hodgkin tipo B (linfoma de Burkitt) y el linfoma primario del SNC.

Otras manifestaciones. *Hepatitis:* objetivable por elevación de las transaminasas; histopatológicamente cuadro superponible a hepatitis crónica activa o hepatitis de células gigantes, cuyo responsable directo es probablemente el propio VIH. Debe diferenciarse de la hepatitis que pueden presentar los niños con infección por VIH, coinfectados por otros virus hepatotrofos, como los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC). *Nefropatía:* en muchos niños se observan alteraciones del sedimento urinario. En algunos de ellos se ha constatado proteinuria con hipoalbuminemia y edemas: síndrome nefrótico, que puede evolucionar hacia la insuficiencia renal terminal. La biopsia renal puede evidenciar glomerulosclerosis focal o glomerulonefritis mesangial proliferativa. *Alteraciones cardíacas:* miocarditis y miocardiopatías, que suelen abocar a una insuficiencia cardíaca congestiva. Se han descrito también arritmias. *Alteraciones digestivas:* pancreatitis, hidropesía vesicular, síndrome de malabsorción. Estas alteraciones interfieren en el estado nutricional. La infección por el VIH favorece otras infecciones; sin embargo, ha sido demostrado el efecto patógeno directo del VIH sobre el tubo digestivo. *Vasculitis, neuritis, miositis:* debidas a efecto directo del VIH sobre estas estructuras. *Afectación ocular:* en general secundaria a infecciones de la retina. *Alteraciones hematológicas:* son frecuentes en los niños con infección por VIH. Muchas de ellas como resultado de las alteraciones inmunológicas que facilitan, con más frecuencia, en estos pacientes las enfermedades autoinmunes. Cabe destacar: trombocitopenias (en general periféricas), anemias (en ocasiones, Coombs positiva), leucopenia y neutropenias y alteraciones de la coagulación como resultado de factores anticoagulantes circulantes.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes infectados por transmisión sexual (adolescentes sexualmente activos o niños que han padecido agresiones sexuales) o parenteral (usuarios de drogas o pacientes que han recibido transfusiones o hemoderivados no controlados), vendrán determinadas por la edad en el momento de la infección. Este subgrupo de pacientes va a presentar, en general, una clínica más similar a la del adulto, con peculiaridades en relación a

esta época de la vida y al mecanismo de transmisión. Algunos de estos pacientes pueden presentar otras infecciones que comparten la vía de transmisión (infecciones de transmisión sexual (ITS) e infecciones de transmisión parenteral, que pueden producir sintomatología acompañante. También pueden manifestar sintomatología propia del síndrome retroviral agudo, que recuerda al síndrome mononucleósico con fiebre, mialgias, cefalea, y mostrar alteraciones de la bioquímica hepática.

CONTROL Y SEGUIMIENTO

Niños expuestos al VIH

El adecuado seguimiento y control de los neonatos expuestos al VIH, requiere de la identificación de sus madres. Las gestantes infectadas deben recibir atención por el obstetra y el especialista de enfermedades infecciosas, con el fin de garantizar el bienestar fetal y aplicar las medidas de prevención de la transmisión vertical (ver capítulo 30).

Actualmente en nuestro medio está indicado en cribado universal de las gestantes frente al VIH, y aquellas que resultan negativas en el primer trimestre se recomienda sean cribadas de nuevo al final del embarazo.

Atención del recién nacido (RN). En la sala de partos los neonatos hijos de madres infectadas recibirán los mismos cuidados, no obstante se recomienda el uso de guantes para manipularlos. Se evitará si es posible, hasta proceder a la limpieza de secreciones, administrar fármacos intramusculares, o colocar vías, en especial en embarazos no controlados o en gestantes con características de alto riesgo de transmisión de la infección. Debe inhibirse la lactancia materna.

En los RN hijos de madres con situación frente al VIH desconocida, debe posponerse el inicio de la lactancia materna, hasta descartar la infección VIH en la madre y si no fuera posible en el niño mediante un test serológico rápido.

Profilaxis de la transmisión vertical. Debe iniciarse lo antes posible, entre las 6-12 horas de vida, y nunca después de las 72 horas, en especial en aquellos neonatos con riesgo elevado de infección:

□ *RN con riesgo bajo de infección* (madres con control de la replicación viral durante la gestación, en TAR y con otras características de bajo riesgo de transmisión del VIH). La mayoría de guías indican iniciar profilaxis con zidovudina. Actualmente las Guías Suizas, no establecen la obligatoriedad de realizar profilaxis en la situación ideal de infección materna controlada por su bajo riesgo de transmisión. Madres que han mantenido carga viral frente al VIH indetectable, con TAR superior a 4 semanas.

★ Dosis: 4 mg/Kg dos veces al día. Si el RN no tolera vía oral, puede administrarse por vía endovenosa un 75% de la dosis (3 mg/Kg). Debe ajustarse en prematuros de edad gestacional <35 semanas

★ Duración: 2-4 semanas. Existen recomendaciones de reducir la duración. Las Guías del Reino Unido reducen el tiempo a 2 semanas. Existe evidencia de que es tan efectiva la duración postnatal de 1 como de 6 semanas.

□ *RN con riesgo elevado de infección VIH.* (hijos de madres con carga viral detectable durante el embarazo o que sólo recibieron TAR al final de la gestación < 4 semanas, o sólo recibieron TAR durante el parto, o no recibieron TAR, o si infección aguda durante el embarazo o durante la lactancia que debe interrumpirse. Ante un RN con elevado riesgo de infección es importante iniciar profilaxis combinada, que actuará como tratamiento inicial hasta poder descartar la infección. El número de fármacos antirretrovirales con dosis establecidas, para este grupo de edad, es limitado. Las pautas más utilizadas son las que incluyen zidovudina, lamivudina y nevirapina:

★ Tratamiento: sólo indicado en RN cuya edad gestacional ≥ 32 semanas

ZDV igual

Lamivudina; 2 mg/Kg dos veces al día

Nevirapina; en aquellas situaciones con riesgo moderado se utilizará la pauta de nevirapina en 3 dosis. Se administran 3 dosis de 8 mg si peso < 2000 gr, ó 12 mg si el peso es > 2000 gr. La 1ª dosis debe ser administrada en las primeras horas de vida, la 2ª dosis a las 48 horas de la primera, y la 3ª dosis a las 96 horas de la segunda. En especial en aquellas situaciones que comportan mayor riesgo de infección para el neonato, es la administración de NVP ajustada al peso: 6mg/Kg dos veces al día y 4 mg/Kg dos veces al día si EG ≥ 34 e <37 semanas.

★ Duración: 4 semanas.

Evaluación clínica. El RN será explorado exhaustivamente, para evaluar su estado general, y descartar signos de infección.

Estudio inicial. Es fundamental descartar o confirmar la infección VIH lo antes posible.

□ *RN con riesgo bajo de infección.* No es preciso realizar una prueba virológica al nacer.

□ *RN con riesgo elevado de infección.* Debe realizarse lo antes posible una prueba virológica, generalmente una determinación carga viral (ARN-VIH) y obtener el resultado previa al alta del paciente. Se repetirá a las 2-3 semanas, 6, 12 y 16 semanas.

Seguimiento: Todos los RN expuestos al VIH deben realizar seguimiento, que tiene por objetivo descartar la infección VIH, asegurar la profilaxis, controlar su desarrollo y vacunación, y constatar la ausencia de toxicidad secundaria a la exposición a los antirretrovirales. Se aconseja mantener el seguimiento durante el máximo tiempo una vez descartada la infección VIH. En la Tabla 31-3 se resumen los controles sugeridos en los lactantes expuestos al VIH.

Para confirmar o descartar la infección VIH, deben repetirse las pruebas virológicas:

□ 2-3 semanas. Debe realizarse una nueva prueba virológica (ARN-VIH o ADN-VIH), con el fin de diagnosticar las infecciones que se produzcan en el parto.

□ 6-8 semanas. Nueva prueba virológica una vez completada la profilaxis. En los RN con elevado riesgo de infección se repetirá a las 6 semanas.

□ 12 semanas: Sólo en RN con elevado riesgo de infección

□ 16- 24 semanas. Se realizara la última prueba virológica a los lactantes asintomáticos

En aquellos países en los que la lactancia materna no puede contraindicarse, se recomienda realizar controles virológicos cada 3 meses mientras se mantenga la misma, y a las 4-6 semanas, a los 3 y 6 meses después de interrumpirla.

Pacientes con infección VIH

Evaluación clínica

Es fundamental para determinar el estadio de la infección VIH en el que se encuentra el paciente y poder monitorizar su evolución. La evaluación clínica incluye:

Historia clínica del paciente. Debe recoger los antecedentes familiares (en especial los relacionados con la gestación, parto y exposición prenatal y/o perinatal a otras infecciones maternas y a fármacos antirretrovirales) y personales del paciente (edad gestacional, peso, patología, infecciones, desarrollo neurológico, tratamientos previos), además de las manifestaciones y/o enfermedades asociadas a la infección VIH y/o al tratamiento.

Exploración clínica. Incluirá peso, talla, perímetro craneal (<3 años), índice de masa corporal y estadio de desarrollo puberal o maduración sexual. En el examen clínico se realizará una exploración exhaustiva del paciente, para evaluar tanto manifestaciones asociadas al VIH (adenome-

Tabla 31-3. Resumen del seguimiento recomendado de los RN expuestos al VIH

	RN	2-3 s	8s	4 m	6 m	12 m	15-18 m ⁴
Control clínico	✓ ¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ARN-ADN VIH	✓ ¹	✓	✓	✓			
Vacunas			✓	✓		✓	
Hemograma-Lab ²		✓	✓	✓			
ELISA VIH						✓	✓ ⁵
CMV-orina ³						✓	✓

Comentarios: ¹No es necesaria si se trata de un RN con bajo riesgo de infección. ²Solicitaremos hemograma, y bioquímica básica (ALT, creatinina) para descartar anemia y/o toxicidad. ³La detección del genoma de CMV en orina al nacer, permite descartar esta infección congénita, con la que debe establecerse el diagnóstico diferencial. ⁴El seguimiento clínico debería mantenerse una vez al año, una vez descartada la infección. ⁵Sólo se repetirá ELISA si en el control previo persistía positivo. En aquellos países en los que la lactancia materna no puede contraindicarse, se recomienda realizar controles virológicos cada 3 meses mientras se mantenga la misma, y a las 4-6 semanas, a los 3 y 6 meses de interrumpirla.

galias, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones en piel, afectación de SNC, pulmón, ORL u otros órganos (Tabla 31-4), como aquellas secundarias a toxicidad del tratamiento. En adolescentes sexualmente activas se incluirá una evaluación ginecológica.

Evaluación de laboratorio

El diagnóstico de la infección VIH, en menores de 18 meses hijos de madres infectadas requiere de la identificación de ADN o ARN VIH, dado que la transferencia pasiva de anticuerpos durante la gestación impide considerar a la serología.

Carga viral plasmática (CV): es el marcador de replicación viral, deberá utilizarse la técnica disponible con mayor sensibilidad y con límite de detección más bajo. No es útil, a diferencia de la infección en el adulto con infección aguda, como marcador de progresión, en el primer año de vida.

El genotipado del VIH, permitira establecer el subtipo de virus que infecta al paciente e identificar aquellos cambios o mutaciones asociados a resistencias.

Recuento y porcentaje de linfocitos CD4. La última revisión de los CDC clasifica a los pacientes en función del recuento de linfocitos CD4 en estadios 1, 2 y 3, en el que el Estadio 3, independientemente de los CD4 incluye las enfermedades indicadores de sida, con ciertas modificaciones respecto a clasificaciones anteriores y con diferencias respecto al adulto (Tabla 31.3). El recuento de CD4 se considera el mejor método de estimar el riesgo de progresión de la enfermedad y de presentar una infección oportunista. El porcentaje de linfocitos CD4 únicamente se utilizará cuando no se disponga del recuento absoluto.

Control analítico inicial (Tabla 31-4) permitirá completar la información obtenida tras historiar al paciente y explorarlo, definiendo su situación frente la infección VIH.

La información recogida en la historia clínica, exploración y control inicial permitirá identificar aquellas manifestaciones asociadas al VIH (manifestaciones leves, moderadas y graves o diagnósticas de sida) que se recogen en la Tabla 31-2 y definen su Estadio según clasificación CDC.

Seguimiento (Tabla 31-4)

Tanto los pacientes en tratamiento como aquellos que no lo han iniciado requieren de un adecuado seguimiento, orientado a identificar los problemas médicos que presenten (tolerancia, adherencia, toxicidad) y evitar la progresión de la enfermedad (control CD4 y CV). Los pacientes serán inmunizados, siguiendo las recomendaciones establecidas para pacientes pediátricos con infección VIH.

Tabla 31-4. Resumen de la evaluación del paciente pediátrico con infección VIH

<i>Evaluación Inicial</i>	<i>Inicio del TAR</i>	<i>Seguimiento</i>
Hª Clínica¹	Hª clínica y exploración ⁶	Programar en función del paciente y situación (individualizar) ⁸
Exposición ² :	Laboratorio ⁷	Historia clínica y exploración ⁹
Peso, talla, PC, IMC	Estadio clínico CDC	Laboratorio: monitorizar eficacia y toxicidad ¹⁰ :
Desarrollo puberal	Ajustar TAR al paciente: edad, peso, superficie corporal, características)	Hemograma
Por sistemas y aparatos.	Información sobre efectos adversos	CD4, CD8
Laboratorio	Seguimiento durante los primeros días /teléfono (dudas, problemas)	Bioquímica
Hemograma	Control clínico y laboratorio en 2-4 semanas.	CV VIH
CV VIH, CD4, CD8		Densitometría ósea ¹¹
Cr, Urea		Estadio clínico CDC
ALT, AST, gGT		Control ADHERENCIA
Lípidos, glucosa		Preguntar por estudios:
Genotipado. Resistencias		Evaluación neurocognitiva
Estadio CDC⁴		Adolescentes:
Otras⁵		Evaluación emocional
PPD/IGRAs		Tóxicos
Rx tórax		Control ginecológico
Fondo ojo		Futuro
Ecocardiograma		
Ecografía abdominal		

Comentarios: ¹Historia clínica: Antecedentes familiares: infección VIH padres, otras coinfecciones maternas. Gestación: TAR durante el embarazo, tipo parto. Antecedentes personales: edad gestacional, peso, longitud, perímetro craneal (PC), patología perinatal, exposición a ARV. Lactancia materna. Vacunas. Desarrollo neurológico. Patología asociada o no al VIH. TAR, inicio y pautas. Estudio de resistencia. ²Examen clínico. Peso, talla, PC en < 3 años, en tablas para edad y sexo, IMC, maduración sexual o estadio puberal Tanner. Exploración: adenopatías, muguet, caries, otorrea, eccema, hipertrofia parotídea, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones piel, soplos, exploración respiratoria (subcrepitantes: NIL), exploración neurológica (descartar encefalopatía asociada a VIH). ³Control laboratorio: hemograma, bioquímica, función hepática y renal, perfil lipídico. Carga viral, estudio de resistencias (antes de iniciar TAR o en TAR y fracaso), recuento y porcentaje de linfocitos CD4 y bioquímica de orina. Estudio de otras infecciones de transmisión vertical o postnatal (VHB, VHC, toxoplasma, CMV, sífilis teniendo en cuenta que las serologías pueden darnos tanto falsos positivos como negativos). ⁴Tras historiar al paciente, explorarlo y disponer de los CD4, podremos precisar su Estadio Clínico (Tabla 31-2 y 31-3). ⁵Otras pruebas o exploraciones a considerar según historia clínica epidemiológica, edad, exploración y situación inmunológica son: cribado de TB mediante Mantoux y/o IGRA. Rx tórax (si clínica respiratoria, inmunodepresión o procedentes de áreas endémicas de TB), el cribado de ITS, ecocardiografía, fondo de ojo, resonancia magnética cerebral. ⁶La historia clínica y exploración registrarán los acontecimientos valorables desde la última visita. Confirmar peso, talla y estadio maduración sexual. ⁷Control de laboratorio idéntico al control inicial, obviando el estudio de coinfecciones, IGRAs, y estudio de resistencias si es reciente. Analizar la presencia del alelo HLAB*5701 antes de iniciar tratamiento con abacavir y en caso de pacientes multitratados, correceptor CCR5. ⁸Tras inicio del TAR, realizar control clínico y de adherencia a las 1-2 semanas, y clínico y analítico a las 2-4 semanas para evaluar tolerancia, efectos secundarios, monitorizar adherencia y respuesta inicial. Posteriormente se aconseja realizar cada 3-4 meses control clínico observando los parámetros de crecimiento, estado nutricional y desarrollo psicomotor y estadio puberal. Se valorará también la tolerabilidad, los posibles efectos secundarios, la respuesta y la adherencia al TAR. En pacientes con control de la CV y clínicamente estables durante más de 12-24 meses, los controles pueden realizarse cada 6 meses. En adolescentes se interrogará además sobre prácticas sexuales y hábitos tóxicos, realizando cribado de infecciones de transmisión sexual (ITS) una vez al año o si sospecha clínica. Los niños sin TAR deben realizar controles clínicos y analíticos cada 3 meses. ⁹El examen clínico debe evaluar siempre el peso, talla (SC) y estadio maduración sexual, con el fin de ajustar las dosis de los antirretrovirales. Descartar patología concomitante. ¹⁰El laboratorio debe incluir marcadores de toxicidad en función del TAR del paciente. Si TAR con IP¹⁰ monitorizar lípidos, glucosa. Si TNF, metabolismo ósea y renal. ¹¹Densitometría ósea en pacientes en TAR con TNF y niños con inmunodepresión o encefalopatía asociada al VIH.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes pediátricos incluye

Medidas generales

Para garantizar el adecuado desarrollo y crecimiento de los pacientes pediátricos debe asegurarse los cuidados básicos, además de las siguientes intervenciones:

Nutrición adecuada. En todos los pacientes, debe educarse a los cuidadores para que la alimentación de los niños sea equilibrada, y variada. Los niños con enfermedad y signos de malnutrición precisaran suplementos nutricionales.

Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La profilaxis primaria solo estaría está indicada en los niños expuestos al VIH con riesgo elevado de infección hasta descartar la misma, y en los niños infectados durante el primer año de vida, o si su recuento/porcentaje de linfocitos CD4 así lo indica (niños de 1-5 años si CD4 <500 céls/mL o <15%, y niños de ≥ 6 años con linfocitos CD4 <200 céls/mL). La profilaxis secundaria, tras un episodio de neumonía se mantendrá hasta asegurar un recuento de CD4 que descarte inmunodeficiencia para la edad, en dos determinaciones separadas como mínimo 1 mes.

El fármaco de elección para la profilaxis es trimetoprin-sulfametoxazol (cotrimoxazol) a dosis de 150 mg TMP/750 mg SMX por m² de superficie corporal (SC) al día, con las pautas: 3 días consecutivos por semana en dosis única o en dos dosis, o 3 días alternos por semana en una única dosis o en dos dosis, o diario.

Control de las infecciones. Las infecciones bacterianas son más frecuentes y potencialmente graves en los pacientes con infección VIH. Los pacientes con fiebre, deben ser evaluados para descartar una infección grave.

Vacunación. Los pacientes pediátricos con infección VIH deben seguir el programa de vacunación establecido en el lugar donde vivan. Deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

Vacunas indicadas, si estuvieran fuera del calendario o el paciente no las hubiera recibido previamente: vacuna conjugada 13 valente frente a neumococo, vacuna polisacárida frente neumococo, vacunas conjugadas frente: *Haemophilus b*, Meningococo B conjugada y cuadrivalente conjugada frente meningococo ACWY, vacuna frente VHB y frente al virus del papiloma humano tanto en niñas como en niños y adolescentes (Gardasil 9).

Vacunas contraindicadas. En pacientes con alteración de la inmunidad celular o enfermedad activa, están contraindicadas **todas** las vacunas vivas o atenuadas: BCG, tifoidea oral, polio oral, triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis), rotavirus, varicela y fiebre amarilla. Los pacien-

tes deben ser inmunizados o re-inmunizados frente sarampión y varicela, una vez recuperen su recuento de linfocitos CD4.

Tratamiento antirretroviral

Es el tratamiento específico de la infección. Los fármacos antirretrovirales impiden a la replicación del VIH por diferentes mecanismos. Se dispone de dosis e indicación para menores de 18 años de los siguientes antirretrovirales, que incluimos según su mecanismo de acción en:

Inhibidores de la transcriptasa inversa. La transcriptasa inversa es el enzima responsable de la transcripción del ARN viral en ADN proviral que se integrará en el núcleo de la célula infectada. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos:

Análogos de los nucleósidos (ITIN): abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), lamivudina (LMV, 3TC) y zidovudina (AZT, ZDV), didanosina (ddI) y estavudina (d4T) pertenecen a esta familia, y aún con dosis pediátricas no deben indicarse por su toxicidad asociada.. Análogos de los nucleótidos: tenofovir disoproxilo (TDF), y tenofovir alafenamida (TAF).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN): efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETV) y rilpivirina (RPV). Doravirina (DOR), tendría indicación si el peso es >35 Kg.

Inhibidores de la proteasa (IP). Fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa P450; Los fármacos que interaccionan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia. En algunos casos, la interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos inhibidores, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir con atazanavir (ATZ), darunavir (DRV) y lopinavir (LPV), y cobicistat con ATZ y DRV. Por el contrario, fosamprenavir (f-APV), indinavir, saquinavir y tipranavir están en desuso.

Inhibidores de la integrasa (II). Inhiben otro de los enzimas que requiere el VIH para completar su ciclo replicativo. El primer fármaco de esta familia comercializado fue raltegravir (RAL), posteriormente elvitegravir (EVG) sólo comercializado en combinación (FTC/TAF/EVG/cobicistat), dolutegravir (DTG) y más recientemente bictegravir (BIC) (comercializado coformulado con FTC/TAF) y cabotegravir con dosis establecidas e indicación en ≥ 12 años y peso ≥ 35 kg.

Inhibidores del correceptor CCR5: Maraviroc (MRV).

El TAR disminuye la mortalidad, la progresión a sida y las hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, ningún régimen permite en la actualidad erradi-

car o curar la infección, motivo por el que el TAR ha de mantenerse durante toda la vida.

El control precoz, completo y mantenido de la replicación viral, permite evitar el deterioro del sistema inmune o conseguir su reconstitución y garantizar el crecimiento, maduración sexual y desarrollo cognitivo de los niños infectados. Así mismo impide la emergencia de *quasiespecies* resistentes al TAR, que es menos probable se desarrollen en pacientes sin deterioro inmunológico. El TAR tiene un papel importante en la transmisión del VIH, hecho a considerar en adolescentes con infección aguda.

Por otro lado la replicación viral mantenida se ha asociado a una inflamación persistente y al desarrollo de enfermedad cardiovascular, renal o hepática y neoplasias. El inicio del TAR, perite en adultos controlar la inmunoactivación residual.

El tratamiento precoz antes de los 3 meses de vida además, ha demostrado reducir el volumen de los reservorios, con potencial implicación en las futuras estrategias terapéuticas. De hecho, están descritos varios casos de «curación funcional» en pacientes pediátricos que iniciaron en las primeras horas-días de vida un TAR efectivo, y que tras interrumpirlo mantienen control mantenido de la replicación o durante un tiempo prolongado.

Debido a la elevada tasa de replicación del VIH, el TAR debe ser un tratamiento combinado, que ha de mantenerse de por vida. Como todo tratamiento no está exento de efectos secundarios o toxicidad, que en los pacientes pediátricos puede tener impacto en su desarrollo (hipercolesterolemia, hipetrigliceridemia, toxicidad mitocondrial, hiperglucemia), con potencial implicación en la vida adulta (HTA, cardiopatía isquémica, accidentes vasculares, osteopenia, osteoporosis, etc.).

Indicaciones del TAR

El TAR está indicado todos los niños tras su diagnóstico. Tras establecer el diagnóstico de la infección y evaluar al paciente, previo al inicio del TAR deberemos garantizar el seguimiento y adherencia, ofreciendo el soporte necesario para ello. En la Tabla 31-4 se resumen las valoraciones y pruebas recomendadas previo inicio del TAR.

- TAR en menores de 12 meses, no debe demorarse y constituye una urgencia (nivel de evidencia en todas las Guías A-1, con ensayos clínicos que demuestran una reducción de la mortalidad del 75%, frente al tratamiento guiado por linfocitos CD4 o clínica).
- En pacientes con enfermedad Estadio 3, infecciones oportunistas o recuentos de linfocitos CD4 que indican inmunodepresión según edad (Ver Tabla 31-2), el inicio no debe tampoco demorarse. Sólo si se confirma el diagnóstico de determinadas infecciones oportunistas (tuberculosis o meningitis criptocócica) y nunca habían recibido TAR, el TAR deberá posponerse hasta 2-8 semanas después de haber iniciado el tratamiento de estas infecciones.
- En el resto de pacientes el TAR sigue recomendándose tras el diagnóstico o en los días posteriores. No obstante, si tras evaluar la capacidad de los cuidadores o del adolescente, no puede garantizarse la adherencia y el seguimiento, se podrá posponer siempre y cuando no se trate de un lactante <12 meses, un adolescente con infección aguda o un paciente con

enfermedad avanzada (sida) o inmunodepresión en Estadio 3 (Ver Tablas 31-1 y 2).

En el caso de no iniciar el TAR, los pacientes deben realizar controles clínicos, virológicos e inmunológicos cada 3 a 4 meses. Tan pronto se resuelvan los problemas que justificaban el retraso el comienzo, se iniciará el TAR. Los pacientes en los que se constate incremento de la carga viral, descenso del porcentaje número absoluto de linfocitos CD4 o clínica secundaria al VIH, deberán iniciar tratamiento.

Consideraciones especiales. El tratamiento en neonatos supone un reto para los equipos médicos y familiares, debido a los datos limitados de seguridad y farmacocinética de muchos de los fármacos antirretrovirales en prematuros y neonatos durante las primeras semanas de vida. Los niveles plasmáticos sub-terapéuticos de los antirretrovirales, por dosificación insuficiente, inadecuada adherencia, menor absorción, o metabolismo hepático y renal distintos, pueden comprometer la efectividad del TAR y facilitar la emergencia de resistencias.

Las dosis de antirretrovirales deben ajustarse al peso del menor, y la toma de varios fármacos en solución o comprimidos, a menudo dos veces al día, dificulta el cumplimiento.

La selección de un régimen antirretroviral (ARV) inicial debe individualizarse en función de varios factores, incluidas las características del régimen propuesto, las características del paciente, la eficacia del fármaco, los posibles efectos adversos, las preferencias del paciente y la familia, y los resultados de las pruebas de resistencia viral.

Para los niños sin TAR previo, las Guías recomienda iniciar la terapia antirretroviral con tres medicamentos: 2 inhibidores nucleósidos/nucleótido de la transcriptasa inversa, más un inhibidor de la integrasa y, en circunstancias especiales, con un inhibidor de la proteasa-potenciado o un no nucleósido (Tabla 31-5).

En la Tabla 31-5 se resumen las recomendaciones actuales, para tratamiento de inicio. Se recomienda, no obstante revisar las Guías actualizadas, previa la prescripción del TAR. Siempre que sea posible, para facilitar el cumplimiento se indicaran comprimidos combinados, que a diferencia del adulto no siempre están disponibles.

Las dosis de los distintos fármacos antirretrovirales pueden consultarse en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/2022/Tablas_de_medificacion_antirretroviral_Enero_2022.pdf

La mayoría de los pacientes pediátricos infectados por el VIH en nuestro país, son en la actualidad adolescentes que se infectaron por transmisión vertical, a los que se han incorporado en los últimos años adolescentes infectados por transmisión sexual. El TAR en estos pacientes debe tener en cuenta las características de una etapa de la vida caracterizada por los cambios (físicos, psicológicos y emocionales) y la transición a la edad adulta. Los adolescentes, con cualquier problema de salud tienen mayores dificultades para mantener una adherencia adecuada. Los infectados por el VIH deberán además afrontar el diagnóstico de una enfermedad que no tiene cura y el estigma asociado a la misma. Muchos de ellos han padecido o padecen el impacto que ha tenido tanto sobre su salud, como en situación psicosocial (pérdida de progenitores, fracaso escolar, salud mental, etc). Aquellos con años de tratamiento, pueden haber

acumulado resistencias que complicaran encontrar un régimen activo. En el caso de las adolescentes deberá considerarse la posibilidad de un embarazo, y se evitarán fármacos que estarían contraindicados en la gestante.

Cambio de TAR

El cambio del TAR pautado puede obedecer a dos circunstancias distintas, en las que las opciones no serán las mismas.

Paciente con control de la replicación viral: el cambio del TAR del paciente estaría indicado con el fin de facilitar el cumplimiento (simplificación), reducir la toxicidad o mejorar la tolerancia, y por último si se dispone de una pauta con mayor potencia y/o menor barrera para generar resistencias. Se dispone de combinaciones de antirretrovirales a dosis fijas, aprobadas en población pediátrica con límites de edad y peso. Por este motivo es relativamente común que los niños puedan modificar su tratamiento a medida que incrementan su edad o aumentan su peso.

Es importante que previo al cambio, se revise exhaustivamente la historia de antirretrovirales a los que el paciente ha estado expuesto, con el fin de asegurar no comprometer el éxito de la nueva pauta. Tras realizar el cambio, debe programarse un control clínico y de laboratorio a las 4 semanas para monitorizar la tolerancia, adherencia y la eficacia (CV) del nuevo régimen.

Paciente en fracaso: circunstancia menos habitual, merced a la mayor potencia de los antirretrovirales disponibles. El fracaso obedece fundamentalmente a una mala adherencia y, menos frecuentemente, a una dosificación inadecuada de los antirretrovirales (deben ajustarse en cada visita al peso del paciente), malabsorción o potenciales interacciones con otras medicaciones. El fracaso se clasifica en:

- *Fracaso virológico* (ausencia de supresión viral completa: CV detectable utilizando ensayo que detecte entre 20-75 copias ARN/mL). CV plasmática >200 copias/mL transcurridos 6 meses desde el inicio del TAR, confirmada en una segunda determinación. Los pacientes con CV iniciales $>5 \log_{10}$, pueden tardar algo más en conseguir el control de la replicación viral. Las viremias de bajo nivel (CV <200 copias/mL), o repuntes de la CV durante el seguimiento, con CV posteriores <50 copias no deben considerarse fracaso.
- *Fracaso inmunológico* (persiste recuento bajo de CD4 con carga viral suprimida),
- *Fracaso clínico*. Estos dos últimos mucho menos frecuentes en la actualidad.

Una vez establecido que un paciente se encuentra en fracaso virológico, deben analizarse las causas que han determinado el mismo, se revisarán las dosis en función del peso, la tolerancia, la adherencia y las posibles interacciones.

Tras identificar la causa, siendo la falta de cumplimiento la más frecuente, ésta deberá ser corregida y si a pesar de ello no se consigue el control de la replicación viral, se realizará un estudio de resistencias (el paciente debe estar tomando el TAR de forma regular, al menos durante 4 semanas, para que los resultados del estudio sean valorables). El estudio de resistencias nos permitirá conocer los fármacos potencialmente activos para nuestro paciente.

Tabla 31-5. Tratamiento de inicio preferente

Edad	Nucleósidos	Fármaco adicional	Comprimidos dosis fija
Neonatos <14 días	ZDV+LMV o FTC ABC'+LMV o FTC	NVP RAL (peso $\geq$ 2 Kg)	
14 días a 28 días	ABC'+LMV o FTC	LPV/r RAL	
$\geq$ 4 semanas	ABC'+LMV o FTC	DTG ²	Triumeq® PD, peso >10Kg (ABC 60 mg/LMV30 mg/DTG 5mg/)
$\geq$ 2 años	ABC'+LMV/FTC TAF/FTC ³ peso $\geq$ 14 kg (Descovy®)	DTG BIC	Triumeq® PD ⁴ Biktarvy® PD ⁵ peso $\geq$ 14 kg (BIC 30 mg/FTC 120 mg/TAF 15 mg)
$\geq$ 12 años	Tanner 1-3 ⁶ : ABC1 +LMV o FTC FTC+TAF Tanner 4-7: Igual que adultos	DTG BIC	Triumeq® Biktarvy®
Pautas alternativas de tratamiento de inicio			
>14 a 28 días	ZDV+LMV ZDV+ABC'	NVP	
$\geq$ 4 y <12 semanas	ZDV+LMV ZDV+ABC'	LPV/r RAL ⁷ NVP	
$\geq$ 3meses <3 años	ZDV+LMV ZDV+ABC'	LPV/r ATV/r RAL NVP	
$\geq$ 3 años	ZDV+LMV ZDV+ABC' TNF+FTC o LMV	DRV/r LPV/r ATV/r RAL EFV	Peso $\geq$ 25Kg: FTC/TAF/EFV (Genvoya®) Peso $\geq$ 35 Kg: DOR/FTC/TDF (Delstrigo®) RPV/TAF/FTC (Odefsey®) RPV/TDF/FTC (Eviplera®) Peso $\geq$ 40 Kg: DRVc/TDF/FTC (Symtuza®) EFV/TDF/FTC (Atripla®, genérico)

Comentarios: ¹Si HLA B5701 negativo. ²Presentación buco-dispersable de 5 mg; solicitar como medicación extranjera (peso de 3 a < 6Kg y edad < 6m: 5 mg; peso de 6 a < 10 Kg y edad > 6m: 15 mg; peso de 10 a < 14Kg: 20 mg; peso de 14 a < 20 kg comp. bucodispersables: 25 mg). ³Comp. combinados de FTC 200 mg/TAF 25 mg y FTC 120 mg/TAF 15 mg. ⁴No comercializado en España, solicitar como ME. Dosis recomendada por rango de edad: 10-<14kg 4 comp, de 14 a <20 Kg: 5 comp; de 20 a <25Kg: 6 comp, >25 Kg pueden pautarse comp. de adulto. ⁵Tratamiento de elección en EEUU, pendiente de aprobación Nov 2022 por EMA. Si peso >25 kg, se prescribirá comp. de adultos. ⁶Los estadios de madurez sexual en pacientes púberes (Tanner) de 1-3 determinan que el paciente por su aspecto no alcanzado la madurez y es preferible utilizar fármacos con menor toxicidad ósea. ⁷Disolver los comp. dispersables de RAL (> 4 sem, peso >3Kg) en pequeño volumen de agua y administrar como solución oral.

El objetivo del TAR tras fracaso es mantener el control de la replicación viral por debajo del límite de detección de la técnica utilizada para su valoración. Cuando no se puede lograr la supresión virológica completa, los objetivos son preservar o restaurar la función inmunológica (medida por los valores de linfocitos CD4), prevenir la progresión clínica de la enfermedad y prevenir el desarrollo de resistencia adicional a los medicamentos que podría limitar aún más las opciones futuras del TAR.

El cambio del TAR tras fracaso debería realizarse de forma precoz, para evitar la acumulación de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. Para este cambio deberá tenerse en cuenta la historia de fármacos antirretrovirales a los que ha estado expuesto el paciente, los resultados de los estudios de resistencias actuales y los previos, las características del paciente y su capacidad para mantener la adherencia.

Una vez conocido el resultado del estudio de resistencias, si no se detectaran mutaciones se mantendrá el mismo TAR, y se analizarán otras posibles causas intensificado el soporte a la adherencia, y valorando cambiar a una pauta más potente si fuera posible. Si por el contrario el estudio genotipo detecta mutaciones asociadas a resistencia, deberá escogerse la pauta con potencial mayor actividad, que pueda ser asumida por el paciente y que respete al máximo futuras opciones de tratamiento. A la hora de decidir cuál es la mejor opción, es aconsejable contar con el soporte de un pediatra experto en infección VIH.

Para efectuar el cambio debemos disponer de 2 e idealmente más fármacos antirretrovirales (FAR) completamente activos. En el caso que, para construir un nuevo régimen, se requiera de un antirretroviral que no tenga indicación pediátrica, se valorará su administración bajo uso compasivo. En pacientes con múltiples fracasos y con un patrón de resistencias que determine ausencia de una combinación de antirretrovirales que garantice el control de la replicación viral, mantendremos la pauta menos tóxica a la espera de nuevas opciones. Actualmente en curso un ensayo clínico con fostemsavir en pacientes pediátricos, algunos centros del país para pacientes con fracaso avanzado.

Ante una paciente adolescente, deberán contemplarse además la posibilidad de un embarazo planificado o no.

En la Tabla 31-6, se resumen las opciones de cambio ante un fracaso.

Profilaxis post-exposición al VIH

Está indicada en aquellos niños adolescentes en la edad pediátrica con exposición al VIH accidental (pinchazo con aguja procedente de persona infectada), o por relación sexual no protegida con una persona infectada por el VIH, siempre y cuando se inicie antes de las 72 horas.

Exposición por pinchazo. Son frecuentes las consultas de niños tras pinchazo accidental con una jeringuilla abandonada. Debe realizarse un adecuado interrogatorio e informar que sólo cuando la fuente es un paciente con infección VIH sin TAR y en el medio hospitalario, el riesgo es del 0,3%. El virus no se considera viable después de 6 horas fuera del organismo. No está indicada pues la profilaxis en este supuesto. Si la jeringuilla contiene sangre fresca puede soli-

citarse estudio serológico y/o virológico de la misma. Se recomienda una analítica basal del niño con: ELISA VIH, ELISA VHC, determinación de HBsAg y anti-HBsAg, y el seguimiento a las 4 y 12-16 semanas.

Profilaxis post-exposición a una relación y/o agresión sexual. Esta situación es relativamente frecuente y, junto a las profilaxis de otras infecciones de transmisión sexual (sífilis, gonococia y clamidia) cuando la fuente es desconocida, puede plantearse la profilaxis frente la infección VIH. Previamente se realizará un control basal de las ITS, incluido el VIH, se confirmará la presencia de anticuerpos protectores frente al VHB (si Ig G frente HBs negativa y había recibido una pauta completa de vacunación frente al VHB se administra una dosis de recuerdo; en caso de no estar previamente vacunado debe administrarse junto al resto de profilaxis inmunoglobulina específica y la primera dosis de vacuna VHB). Se realizará seguimiento clínico y serológico, tanto para evaluar la tolerancia y cumplimiento del TAR, si se ha indicado, como para confirmar o descartar las ITS (a las 6 y 12-16 semanas).

La profilaxis post-exposición, debe iniciarse lo antes posible (siempre antes de las 72 horas de la exposición) y ha de mantenerse durante 4 semanas.

- ☐ 2 ITIAN: ZDV+ lamivudina si <12 años, y TNF o TAF + FTC si edad ≥12 años, junto a raltegravir para cualquier edad
- ☐ Con el fin de facilitar el tratamiento en adolescentes de ≥12 años y peso ≥ 35 kg, podría prescribirse 1 comprimido de Eviplera® u Odefsey® y en niños con peso ≥ 25 kg, Biktarvy® o Genvoya®. En este último caso deben revisarse las posibles interacciones con otros fármacos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT). Documento de Consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes por el virus de la inmunodeficiencia humana (Enero de 2022). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/2022/Consenso_TAR_2022.pdf
2. Fichas de medicación antirretroviral de uso en pediatría. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/2022/Tablas_de_medificacion_antirretroviral_Enero_2022.pdf
3. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv>. Acceso Octubre 2022
4. Bamford A, Turkova A, Lyall H, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. HIV Med 2018 Jan; 19(1): e1-e42.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection-United States 2014. MMWR Recomm Rep 2014 Apr 11; 63 (RR-03): 1-10.

Tabla 31-6. Opciones de cambio ante un fracaso

<i>Pauta de TAR del paciente</i>	<i>Nuevas opciones</i>
2 ITIN + 1 ITNN	2 ITIN ¹ + INI ² 2 ITIN + IP potenciado
2 ITIN + IP	2 ITIN + INI 2 ITIN + IP potenciado distinto 1 INI + IP/r distinto $\pm$ 1 ITIN/o ITINN 2 ITIN + 1 ITINN
2 ITIN+ 1 INI	2 ITIN + 1 IP/r DTG ³ o BIC (si son distintos al INI previo) + 1 IP potenciado $\pm$ 1 ó 2 NITIN 2 NITI + 1 ITINN
Con ITIN(s) ⁴ , ITINN(s) e IP(s)	Si los ITIN son completamente activos • 1 INI + 2ITIN Si los ITIN no son completamente activos • 1 INI + 2 ITIN $\pm$ IP /r Si sólo tenemos mínima actividad ITIN • INI $\pm$ IP/r $\pm$ ETR o RPV $\pm$ ITIN(s) • Considere agregar T-20 y/o MVC si se necesitan medicamentos activos adicionales. • Considere fármacos activos autorizados en adultos y/o incluir en ensayos clínicos de nuevos antirretrovirales

Comentarios: ¹Deberían escogerse 2 nuevos ITIN. ²Raltegravir tiene una baja barrera a la resistencia y requiere dosificación dos veces al día en niños y adolescentes; BIC y DTG tienen una mayor barrera a la resistencia y solo requieren una dosis diaria. Muchos miembros del Panel usarían bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Biktarvy) en pacientes con fracaso de tratamiento previo que tienen el virus con la mutación M184. ³DTG debe administrarse 2 veces al día (dosis doble). ⁴Los ITINN podrían contemplarse en pacientes sin exposición previa a los ITINN con aversión al gusto por los IP potenciados

Capítulo 32

Aspectos legales y éticos de la prescripción de medicamentos

Begoña Gómez, Itziar de Lecuona

Introducción	Receta médica y prescripción hospitalaria
Definiciones contenidas en el Real Decreto	Farmacovigilancia y obligación de declarar
Ensayos Clínicos con medicamentos. Situaciones particulares	Aspectos éticos

INTRODUCCIÓN

En el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, publicado en el BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015 y posteriormente la publicación de las corrección de errores del Real Decreto Legislativo en el BOE núm. 306, de 23 de diciembre de 2015. En él se regula todo lo que hace referencia y que compete al Estado con respecto al medicamento, convirtiéndose en el punto de referencia para todo lo que esté relacionado con éste. Así, corresponderá al Estado regular la fabricación, elaboración, control de calidad, circulación, distribución, régimen de precios, comercialización, información y publicidad, importación y exportación, almacenamiento, prescripción, dispensación, evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, así como la ordenación de uso racional y la intervención de estupefacientes y psicótrpos. Se extiende, asimismo, a sustancias, excipientes y materiales usados para su fabricación, preparación o envasado, todo ello con el objetivo primordial de contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada. Por ello, la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, es punto de referencia legislativo obligado para todos aquellos profesionales de la salud que se relacionan con el medicamento.

La transferencia de competencias a las comunidades autónomas en materia de sanidad es hoy una realidad al haberse completado la descentralización sanitaria prevista en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Así, desde comienzos del año 2002, todas las comu-

nidades autónomas han asumido las funciones que venía desempeñando y los servicios que venía prestando el Instituto Nacional de la Salud (INSALUD), lo que supone una descentralización completa de la asistencia sanitaria del Sistema Nacional de Salud, incluida la de la prestación farmacéutica.

DEFINICIONES CONTENIDAS EN EL REAL DECRETO

Medicamento de uso humano: Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

Principio activo o sustancia activa: Toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.

Excipiente: Todo componente de un medicamento distinto del principio activo y del material de acondicionamiento.

Forma galénica o forma farmacéutica: La disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrado. Como por ejemplo comprimido, cápsula, vial liofilizado, etc.

Especialidad farmacéutica: Todo medicamento registrado y aprobado por la AEMPS para su comercialización y dispensación en oficinas de Farmacia o Servicios de Farmacia Hospitalaria. Para la dispensación en la Oficina de Farmacia algunos requieren obligatoriamente de receta médica, mientras que otras, no la requieren. Existe también la diferenciación del financiamiento, ya que algunas especialidades están financiadas por el sistema público y otras no.

Medicamento genérico: Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

Fórmula magistral: El medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico.

Medicamento H: Medicamento de uso hospitalario. Llevan el símbolo «H» en la caja de la especialidad. Los listados en que se clasifican las especialidades farmacéuticas «H» son actualizados periódicamente por la AEMPS. El medicamento «H» requiere ser prescrito por un médico especialista adscrito al hospital y a la vez dispensado por el servicio de farmacia del hospital y/o algunas veces, incluso administrado en el ámbito hospitalario, tanto en régimen de paciente hospitalizado como ambulatorio.

Medicamento DH: Medicamento de diagnóstico hospitalario. Llevan el símbolo «DH» en la caja de la especialidad. Son aquellos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en el medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento puedan realizarse fuera del hospital. La AEMPS o las propias comunidades autónomas pueden catalogar al medicamento (como el caso anterior), y requerir que sea prescrito por un médico adscrito al hospital y dispensado por el Servicio de Farmacia del hospital.

Medicamento extranjero: Medicamento no registrado en España y sí en otros países. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar la importación de medicamentos no autorizados en España siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados, cuando esta importación resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta o por situaciones de desabastecimiento que lo justifiquen. En la página web de la AEMPS existen unos formularios que el médico deberá cumplimentar y tramitar desde el propio Servicio de Farmacia de cada hospital. En ellos se argumentará el motivo de la solicitud, con un breve informe clínico del caso y la especificación del medicamento, dosis, pauta, duración y unidades, a importar para cada paciente.

Medicamento en investigación: Forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado. La utilización de estos medicamentos está regulada por la normativa de ensayos clínicos con medicamentos.

ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS SITUACIONES PARTICULARES

Debemos considerar la definición de estudio clínico, siendo éste toda investigación relativa a personas destinada a:

- Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos
- Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
- Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

Si, además, este estudio clínico cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado
- La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico
- Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

Todos los ensayos clínicos con medicamentos sin excepción, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, así como los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, deberán ser diseñados, realizados y sus resultados publicados de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica. Deberán respetarse los derechos de los sujetos participantes, y asegurar un balance riesgo/beneficio aceptable, minimizando riesgos y molestias, y asegurando su bienestar en la medida de lo posible. Prevalecerán sus intereses particulares fundamentales frente a los de la ciencia y la sociedad.

Los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España deben contar con el dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) acreditado, así como la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Para más información, consultar el «Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España». (Versión 16, de 31 de enero de 2022).

Las autoridades sanitarias deben potenciar y estimular la realización de los ensayos clínicos dentro del sistema público de salud, tanto en el ámbito de la atención primaria como en el de la hospitalaria.

Las condiciones específicas y económicas para la realización de los ensayos clínicos en los centros sanitarios se establecen en virtud de los acuerdos que se establezcan entre el promotor y cada centro, con criterios de transparencia y según lo establecido en la ley. Dichos acuerdos

incluirán todos los aspectos necesarios para la correcta realización del ensayo, incluidos los profesionales participantes y sus cualificaciones, los recursos necesarios y las compensaciones económicas que se establezcan.

Medicamentos en uso compasivo

Son aquellos medicamentos en investigación que se administran a un paciente determinado que no puede ser incluido en un ensayo clínico, por motivos diversos (no cumple criterios de inclusión o cumple alguno de exclusión, el ensayo no está disponible en el ámbito de asistencia del sujeto, o simplemente no existe un ensayo clínico abierto en ese momento). El medicamento de que se trate debe estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien estar siendo sometido a ensayos clínicos.

La prescripción y administración de medicamentos no autorizados a pacientes fuera del paraguas del ensayo clínico, con el fin de atender como uso compasivo necesidades especiales de tratamiento de situaciones clínicas concretas, se encuentra regulada en el marco de la legislación vigente en materia de autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Para solicitar la aprobación de uso se requiere informe clínico del caso, justificación y especificación del medicamento, dosis, vía de administración y periodo de administración. El médico prescriptor está obligado a informar al paciente, que firmará una hoja de consentimiento informado. La Dirección Médica del centro deberá así mismo dar su conformidad y adjuntarla al informe para solicitar la aprobación final de la AEMPS.

Medicamento fuera de indicación

Es aquel medicamento que, pese a encontrarse autorizado por las autoridades sanitarias y comercializado, se utiliza en una indicación diferente a la referida en ficha técnica, por otra vía de administración o en otras condiciones de uso. La AEMPS establece las condiciones para la prescripción de medicamentos fuera de indicación, que siempre tiene carácter excepcional. Requiere también consentimiento informado del paciente (que se archivará en su historia clínica), así como solicitud motivada del médico. Cada centro sanitario podrá determinar las condiciones y requerimientos internos de solicitud y/o aprobación.

Medicamentos de terapia avanzada

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular), e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico.

Constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamiento eficaz.

Su marco legal lo constituye el Reglamento CE N° 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.

Los medicamentos de terapia avanzada se clasifican en las siguientes tipologías:

Terapia génica: Medicamento biológico que incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, utilizado en seres humanos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica. Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o de la expresión genética de dicha secuencia. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

Terapia celular somática: Medicamento biológico que contiene células o tejidos que han sido objeto de manipulación sustancial, alterando para el uso clínico sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

Ingeniería de tejidos: Medicamento que contiene células o tejidos manipulados por ingeniería, con objeto de regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen exclusivamente células y/o tejidos humanos o animales no viables, y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Medicamento combinado de terapia avanzada: incorpora como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios, y su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos (viables o no viables) que ejercen en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados.

La autorización de comercialización de estos medicamentos, cuando se fabrican industrialmente, se realiza mediante procedimiento centralizado en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Sin embargo, la autorización de fabricación no industrial y uso (no de comercialización) ocasional, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital, bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado mediante una prescripción facultativa individual, de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, corresponde a las autoridades nacionales (en el caso de España a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

RECETA MÉDICA Y PRESCRIPCIÓN HOSPITALARIA

La receta médica, pública o privada, y la orden de dispensación hospitalaria son los documentos que aseguran la instauración de un tratamiento con medicamentos por instrucción de un médico, podólogo u odontólogo en el ámbito de sus competencias respectivas, con facultad para recetar medicamentos sujetos a prescripción. Así mismo, el Real Decreto 1302/2018, de 22 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte del personal de enfermería, reconoce la participación de los enfermeros acreditados tal y como se expone en el mismo. De un lado, las actuaciones de indicación, uso y autorización de dispensación por las enfermeras y enfermeros respecto de determinados medicamentos sujetos a prescripción médica se desarrollan con un marcado carácter colaborativo y con la finalidad de garantizar la continuidad asistencial y la seguridad de los pacientes. Por ello mismo, será en los protocolos y guías de práctica clínica y asistencial donde deberá figurar necesariamente aquellos supuestos específicos en los que se precisa la validación médica previa a la indicación enfermera, junto con las actuaciones que, en el ámbito de sus respectivas competencias, el personal médico y enfermero habrá de llevar a cabo colaborativamente en el seguimiento del proceso.

El farmacéutico dispensará con receta aquellos medicamentos que la requieran. Dicho requisito deberá especificarse expresamente en el embalaje del medicamento. La receta médica será válida en todo el territorio nacional y se editará en la lengua española oficial del Estado y en las respectivas lenguas cooficiales en las comunidades autónomas que dispongan de ella. Las recetas médicas y órdenes hospitalarias de dispensación, deberán contener los datos básicos de identificación de prescriptor, paciente y medicamentos que exijan una particular vigilancia, supervisión y control, para ser dispensados por los servicios de farmacia hospitalaria. En las recetas y órdenes hospitalarias de dispensación, el facultativo incluirá las pertinentes advertencias para el farmacéutico y para el paciente, así como las instrucciones para un mejor seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de la atención farmacéutica, con el fin de garantizar la consecución de los objetivos sanitarios de aquéllas.

El Gobierno podrá regular con carácter básico lo dispuesto en los apartados anteriores y establecer la exigencia de otros requisitos que, por afectar a la salud pública o al sistema sanitario, hayan de ser de general aplicación en las recetas médicas u órdenes hospitalarias.

Los trámites a que sean sometidas las recetas y órdenes médicas y especialmente en su tratamiento informático, respetarán lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre.

El Gobierno determinará con carácter básico los requisitos mínimos que han de cumplir las recetas médicas extendidas y/o editadas en soporte informático con el fin de asegurar la accesibilidad de todos los ciudadanos, en condiciones de igualdad efectiva en el conjunto del territorio español, a la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

FARMACOVIGILANCIA Y OBLIGACIÓN DE DECLARAR

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

El Sistema Español de Farmacovigilancia, que coordina la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar toda la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los mismos.

Los profesionales sanitarios tienen la obligación de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos.

Las comunidades autónomas trasladarán la información recibida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Los titulares de la autorización también están obligados a poner en conocimiento de las autoridades sanitarias competentes en materia de farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan, de conformidad con las directrices europeas sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Asimismo, estarán obligados a la actualización permanente de la información de seguridad del producto, a la ejecución de los planes de farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos y a la realización de una evaluación continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento, conforme a las directrices nacionales y europeas en la materia. Cuando las autoridades sanitarias consideren que dicha información sobre seguridad interesa de forma relevante a la salud pública, garantizarán el acceso público a la misma.

ASPECTOS ÉTICOS

Los principios éticos que guían el desarrollo de medicamentos y productos sanitarios son: el respeto por la autonomía de las personas, que conlleva el requisito del consentimiento libre e informado tras recibir la adecuada información y haber comprendido la intervención que se propone para aceptarla voluntariamente; el principio de beneficencia, que supone maximizar los beneficios y minimizar los riesgos; la no maleficencia y el principio de justicia, que se refiere a la selección equitativa de los participantes en investigación, al acceso a los beneficios derivados de ésta y la justa distribución de los recursos en el ámbito de la salud. El consentimiento prestado puede ser revocado por la persona en cualquier momento.

El título tercero del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, está dedicado a la investigación con medicamentos de uso humano y sus garantías, siendo estas la idoneidad, el respeto a los postulados éticos, la asunción de responsabilidades y la transparencia. Los ensayos clínicos deben ser autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y, con carácter previo, tienen que ser evaluados por los correspondientes Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos. El dictamen previo y favorable de este comité es preceptivo para que los proyectos que se proponen puedan tener lugar. Estos comités son órganos colegiados e interdisciplinarios que evalúan los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación y también su impacto social. En Europa conviven distintas fórmulas: los citados comités pueden ser de carácter nacional y regional, pero también cabe la posibilidad de que cada centro de investigación cuente con su propio comité o se adscriba a uno ya creado. Todos ellos deben estar acreditados por el organismo correspondiente. En cuanto a su composición, los Comités Éticos de Investigación estarán formados, como mínimo, por un equipo interdisciplinar integrado por médicos, farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria, farmacólogos clínicos, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos uno será licenciado en Derecho y especialista en la materia. Así lo establece el citado Real Decreto. Para ahondar sobre estas figuras conviene analizar también el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos que, en el artículo 2, establece:

a) *Comité de Ética de la Investigación (CEI)*: Órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular los pacientes o las organizaciones de pacientes.

b) *Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)*: Comité de Ética de la Investigación que además está acreditado de acuerdo con los términos de este real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

En investigación siempre hay riesgos para las personas, aunque sean menores, no sólo se trata de valorar los riesgos para la integridad física, por ejemplo, sino también aquellos relacionados con la intimidad y la confidencialidad. En cada propuesta de investigación se deben ponderar los derechos e intereses en juego y evaluar y comprobar que los ensayos clínicos cumplen con los requisitos tanto éticos como legales para que puedan desarrollarse desde el respeto por los derechos de las personas participantes e implicadas. Más allá de la norma que es

objeto de análisis aquí, la investigación clínica debe cumplir también con los requisitos establecidos por la normativa internacional y europea aplicable, así como otras normas de ámbito nacional y autonómico. Desde la perspectiva internacional sirvan de ejemplo la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005) y el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa (1997). Este último establece la primacía del ser humano sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. Asimismo, son de aplicación las normas de buena práctica para la realización de ensayos clínicos que conjugan aspectos metodológicos y técnicos con otros de carácter ético como los que aquí se describen.

Es obligación de las autoridades sanitarias facilitar la realización de ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud. Uno de los principios que debe guiar la investigación con medicamentos y productos sanitarios es la transparencia. Es un principio contenido en las pautas éticas internacionales de referencia como la Declaración de Helsinki: principios éticos sobre las investigaciones médicas en seres humanos de la Asociación Médica Mundial (2013). El Real Decreto Legislativo 1/2015 establece que los ensayos clínicos que hayan sido autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios deben constar en un registro nacional de ensayos clínicos que debe ser público. Se deben publicar los resultados positivos y negativos de los ensayos, siendo esta una obligación que recae sobre el promotor. La publicación de los resultados de un ensayo clínico en revistas científicas debe contar con la aprobación del comité de ética de la investigación que lo evaluó. En la publicación es necesario hacer constar los fondos que han permitido financiar el ensayo y de dónde provienen. La investigación biomédica en nuestro contexto está financiada con fondos públicos y privados creando sinergias que permiten avanzar en el desarrollo de intervenciones y tratamientos que deben revertir en beneficio de las personas, bien sea de forma directa o mediante el aumento del conocimiento generalizable. En resumen, es necesario que todos los estudios estén registrados y además se publiquen en revistas científicas. La base de datos europea de ensayos clínicos (en la que también se podrían registrar otro tipo de investigaciones biomédicas) se encuentra operativa desde el 31 de enero de 2022 (Portal CTIS). La transparencia permite identificar y también evitar los conflictos de intereses y va unida a la rendición de cuentas. Es sabido que buena parte de los resultados de la investigación y, en particular aquellos negativos, no se publican. La transparencia también se refiere a evitar la repetición de ensayos. Por todas estas razones es necesario articular mecanismos de evaluación y control de la investigación como los que aquí se han descrito sin olvidar la intervención de las autoridades competentes en la materia. El Real Decreto Legislativo 1/2015 establece que en caso de que no se publiquen los resultados de ensayos clínicos que demuestran modificaciones de un medicamento en su perfil de eficacia o seguridad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá hacer públicos los resultados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Publicado en el BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015.
2. Correcciones del Real Decreto Legislativo en el BOE núm. 306, de 23 de diciembre de 2015.
3. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
4. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
5. Reglamento (CE) No 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004.
6. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.
7. Real Decreto 1302/2018, de 22 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte de los enfermeros.
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada. AEMPS [Internet]. Disponible en www.aemps.gob.es
9. Declaración de Helsinki: principios éticos sobre para las investigaciones médicas en seres humanos, Asociación Médica Mundial (2013).
10. Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, Consejo de Europa (1997).
11. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de UNESCO (2005).

Capítulo 33

Epidemiología, transmisión y prevención de la COVID-19

Oriol Mitjà, Antoni Trilla, Julià Blanco

Epidemiología
Transmisión

Prevención
Vacunas contra el SARS-CoV-2

EPIDEMIOLOGÍA

Distribución geográfica

Tras su aparición en China a finales del 2019, el 30 de enero de 2020 la OMS declaró la epidemia de la COVID-19 como una Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional. En setiembre de 2022, más de dos años tras el inicio de la pandemia, se han reportado casos en todos los continentes (Fig. 33-1) y se han registrado 609.8 millones de casos y más de 6.5 millones de muertes en todo el mundo.

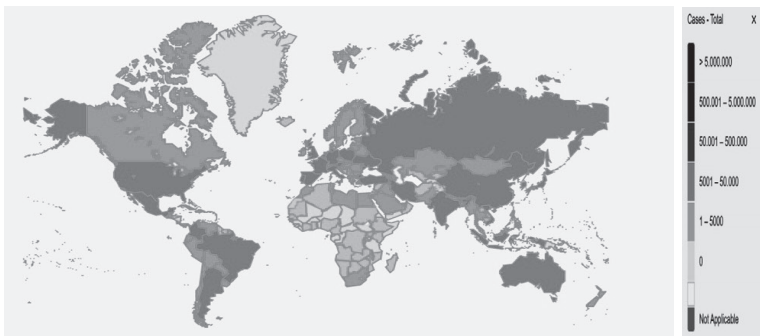


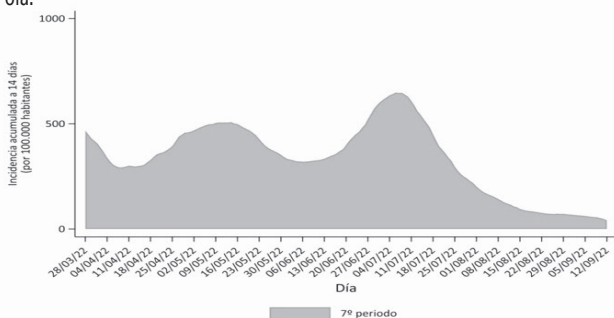
FIG. 33-1. Número de casos de COVID-19 en el mundo. Total: 609.8 millones de casos. Fuente: COVID-19 World Case Count. WHO Dashboard (Actualizado a 11 de mayo de 2022). <https://covid19.who.int/>. Acceso el 21 de septiembre de 2022

Progresión temporal de la pandemia

Posiblemente el nuevo coronavirus pasó desapercibido en Wuhan (China), una ciudad de 11 millones de habitantes, durante los últimos meses de 2019, hasta que se alertó de un aumento de casos graves de infección respiratoria. En enero de 2020 se aisló e identificó por primera vez el coronavirus SARS-CoV-2 en muestras de varios pacientes afectados. El origen del virus pudo ser el salto ocasional de un animal al hombre (spillover) es habitual entre los coronavirus como sucedió con el SARS en 2002-2003 y con el MERS desde 2012.

Tras el inicio de la pandemia en China, algunos países como Corea del Sur, Vietnam o Singapur registraron precozmente casos importados y emplearon diferentes estrategias de diagnóstico masivo y contención, que les proporcionaron buenos resultados. En la Unión Europea (UE), a finales de febrero se registraron casos en el norte de Italia. En la primera semana de marzo se habían registrado ya más de 2.000 casos de infección por el nuevo coronavirus en la UE, la mayoría en Italia, Francia y Alemania.

En España, la única referencia histórica relativamente comparable a la COVID-19 fue la pandemia de gripe de 1918-1919 y, en distinto grado, la pandemia de gripe A (H1N1) del año 2009. La pandemia de gripe de 2009 no resultó finalmente tan grave ni importante como se temía. Los primeros casos importados de COVID-19 en España se detectaron en marzo de 2020. Es muy probable que en ese momento la enfermedad estuviese más extendida, con transmisión comunitaria no detectada y/o con casos que quizás se confundieron con la gripe. La epidemia mostró una evolución explosiva y sobrecargó rápidamente el sistema sanitario. La segunda semana de marzo la epidemia progresó rápidamente en Madrid y pocos días después en Barcelona, afectando de forma desigual a las distintas Comunidades Autónomas de España durante esta primera ola.



Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

FIG. 33-2. Periodos epidémicos de COVID-19 en España. Incidencia acumulada a 14 días (por 100.000 habitantes) hasta setiembre de 2022 (total 12.1 millones de casos). Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 146. Situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19. 03 de mayo de 2022. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedades/Transmisibles/Document/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/Informe%20n%C2%BA%20127%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2003%20de%20mayo%20de%202022.pdf>. Acceso 21 setiembre de 2022

En la UE, gran parte de Francia, Italia, y Bélgica se vieron rápidamente muy afectadas. Alemania reforzó mucho antes que otros su capacidad de realizar pruebas PCR y las empleó con criterios mucho menos restrictivos. El resultado fue una estrategia de contención efectiva y la detección de muchos más casos leves, con una mayor dotación de camas de UCI y una mortalidad claramente inferior a la registrada en España. Portugal y Grecia impusieron el cierre estricto (lock-down): la razón principal fue la hipótesis de que sus sistemas sanitarios no aguantarían la sobrecarga. Dinamarca, Noruega o Finlandia optaron por un modelo mixto: mejor contención inicial y cierres no tan estrictos. Holanda y Suecia siguieron una estrategia menos intervencionista, especialmente en Suecia, que fue considerada inicialmente un éxito, pero fracasó posteriormente al no evitar un número elevado de fallecimientos entre las personas de más edad, especialmente en las residencias. El Reino Unido fue cambiando de estrategia y, aunque logró estabilizar su situación, no ha conseguido mejores resultados que países de la UE comparables.

La pandemia ha causado millones de casos también en América, especialmente en los EE.UU. y Brasil. En Europa se han registrado (setiembre de 2022) más de 251 millones de casos. En España (setiembre de 2022) hemos alcanzado la cifra de 13.4 millones de casos registrados y más de 113.000 fallecidos (tasa de letalidad global: 0.85%).

Los datos oficiales de España registrados durante la primera ola de la pandemia (marzo- julio de 2020) reflejan un sesgo hacia los casos más graves que son los que con mayor probabilidad contactaron y fueron atendidos por el sistema sanitario. Los casos leves y los casos asintomáticos están estimados a la baja. Esta proporción puede situarse alrededor de un caso registrado por cada diez casos «reales». En las olas sucesivas (desde la segunda hasta la sexta) estas cifras se han corregido sensiblemente. Se estima que hasta la sexta ola se han registrado correctamente un 70-80% de los casos «reales», gracias al aumento de la capacidad de detección (prueba RT-PCR y pruebas antigénicas rápidas) de los pacientes infectados en España (Fig. 33-2), que en estas últimas olas incluyen una elevada proporción de casos leves y asintomáticos. El séptimo periodo comienza a partir del 28 de marzo de 2022, momento de entrada en vigor de la nueva estrategia de Vigilancia que limita las pruebas diagnósticas a los casos sospechosos en personas de 60 o más años y de los casos hospitalizados de cualquier edad.

Distribución demográfica

En España, desde el inicio de la pandemia se han notificado 13.4 millones de casos, de los cuales 2.8 millones corresponden a casos de COVID-19 en personas de 60 o más años (21.6% del total). La mayor proporción de casos de COVID-19 se ha producido hasta ahora en menores de 59 años de edad (78.4% del total). El porcentaje de hospitalizaciones o defunciones por COVID-19 aumenta con la edad, alcanzando un 28% y 12% en mayores de 79 años y 69 años, respectivamente, durante las primeras dos olas. Gracias a la vacunación, el porcentaje de hospitalizaciones por COVID-19 ha disminuido considerablemente, llegando a ser del 11.7% en mayores de 79 años durante la sexta ola. El 52.8% de los casos de COVID-19 son mujeres. La mediana de edad de los casos es de 38 años, siendo la edad mayor en mujeres que en hombres

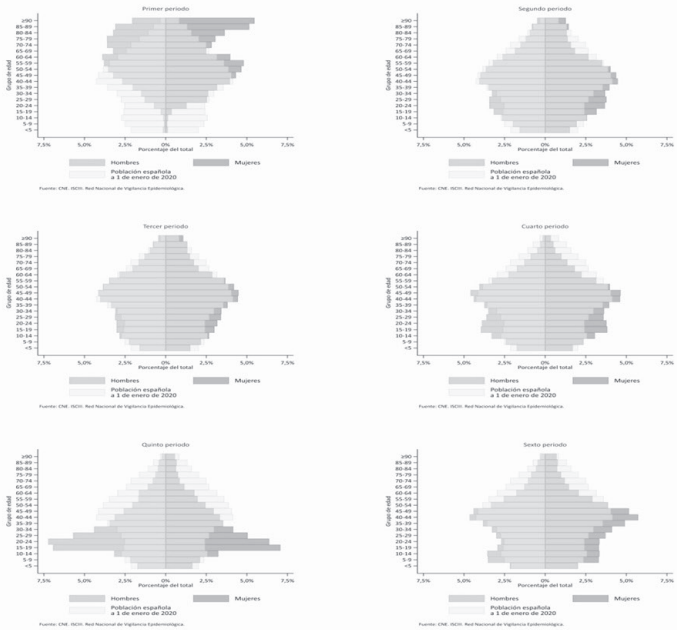


FIG. 33-3. Distribución por edad y sexo. Casos de COVID-19 notificados a la RENAVE desde el inicio de la pandemia y población española. Fuente: Ministerio de Sanidad. CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/Informe%20n%c2%ba%20123%20Situaci%c3%b3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%c3%b1a%20a%2023%20de%20marzo%20de%202022.pdf>. Acceso: 12 mayo 2022

(38 años vs. 37 años). Con respecto a la distribución por sexo y edad de la población española, los casos de COVID-19, está reflejada en la Figura 33-3. La incidencia en niños de menos de 14 años de edad es más baja y la mayoría de casos pediátricos son clínicamente asintomáticos o leves.

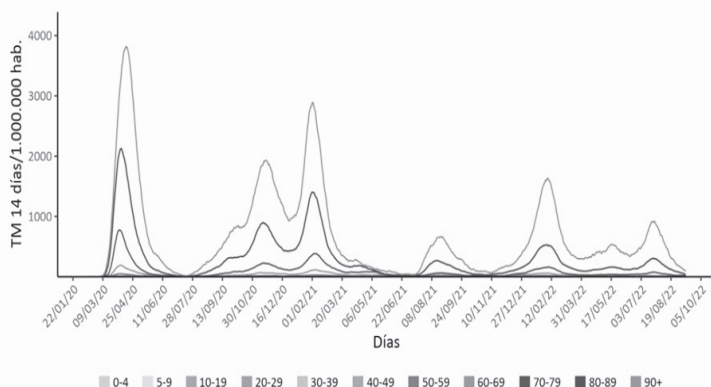
Factores de riesgo

El ámbito más frecuente de exposición se da en el entorno del domicilio (32%). Un 2.8% de los casos son personal sanitario o socio- sanitario. El 81% de los brotes de COVID-19 declarados oficialmente en España durante las primeras dos olas fueron de pequeña magnitud, con menos de 10 casos secundarios por brote. Los brotes de mayor extensión han ocurrido en resi-

dencias y en determinados ambientes laborales. El 87% de los brotes y casos producidos en el ámbito social (el más frecuente) corresponden a reuniones familiares y de amigos. En centros educativos se han notificado brotes de pequeña magnitud (media de 6 casos por brote) que suponen alrededor del 2% de los casos notificados.

La edad avanzada, por encima de los 60 años y especialmente por encima de los 70 años, es el mayor factor de riesgo de desarrollar formas graves de la COVID-19. Las enfermedades o condiciones médicas de base que suponen un mayor riesgo de sufrir formas graves de la COVID-19, definida como hospitalización, ingreso en UCI, intubación o ventilación mecánica o fallecimiento, para pacientes de cualquier edad incluyen las siguientes: cáncer, enfermedad vascular cerebral, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica (enfermedad pulmonar intersticial, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedad hepática crónica (cirrosis, hepatopatía alcohólica crónica, enfermedad de hígado graso no alcohólica, hepatitis autoinmune), fibrosis quística, diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, discapacidades (parálisis cerebral, trastorno de déficit de atención, malformaciones congénitas, discapacidades intelectuales), cardiopatía (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, cardiomiopatía), infección por VIH, algunas patologías psiquiátricas (incluyendo depresión mayor y esquizofrenia), demencia, obesidad (IMC de 30 kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 kg/m² y 30 kg/m²), embarazo, inmunodeficiencias primarias, tabaquismo, talasemia y anemia de células falciformes, trasplante de órgano sólido o de médula ósea, tuberculosis, uso de corticoides y de otros inmunosupresores, deficiencias inmunes. Algunas comorbilidades que se han propuesto como factores de riesgo, pero presentan evidencia mixta son las siguientes: asma moderada o grave, déficit de alfa 1 antitripsina, displasia broncopulmonar, hepatitis B y C e hipertensión arterial.

Estudios realizados antes de la introducción de la vacunación, han descrito que hasta un 80% de casos son asintomáticos o cursan con un conjunto variado de sintomatología leve (fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, dolor muscular, cansancio, pérdida del gusto, pérdida del olfato o síntomas digestivos, entre otros). Alrededor de un 15% de los pacientes presentan una clínica más grave o complicaciones, habitualmente una semana tras el inicio de la enfermedad, siendo la más frecuente la infección pulmonar (neumonía), que condiciona la aparición entre otros del síntoma principal de alerta: la dificultad respiratoria o hipoxia. Un 5% de los casos presentan una evolución mucho más grave, con fracaso respiratorio que requiere ingreso en UCI o con un desequilibrio inflamatorio e inmunológico que condiciona graves complicaciones cardiovasculares y de cualquier otro órgano vital. El 80% de los casos complicados son personas mayores de 60 años. A este panorama hay que añadir las secuelas a corto y medio plazo, hasta ahora, de la COVID-19, lo que se ha denominado COVID persistente (long COVID-19), que ha tenido un impacto sanitario creciente. Desde la introducción de la vacunación, la proporción de casos graves que han requerido hospitalización e ingreso en UCI ha descendido de forma considerable, llegando a ser del 1.4% y 0.1% de todos los casos, respectivamente, durante la sexta ola.



Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

FIG. 33-4. Evolución de la tasa de mortalidad acumulada a 14 días a nivel nacional por grupo de edad. Casos de COVID-19 notificados a la RENAVE desde el inicio de la pandemia hasta setiembre de 2022. Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/Informe%20nacional%20de%20la%20situacion%20de%20COVID-19%20en%20España%20a%20fin%20de%20marzo%20de%202022.pdf>. Acceso 21 setiembre 2022

Letalidad

La estimación de la tasa de letalidad de la COVID-19 ha variado entre las diferentes olas, en relación a la capacidad diagnóstica, la tasa de vacunación y la prevalencia de diferentes variantes del virus. En España, en mayo de 2022 con un 85.3% de la población vacunada con pauta completa, y durante una sexta ola protagonizada por la variante ómicron, la tasa de letalidad se sitúa oficialmente alrededor del 0.2% (Figura 33-4). En la primera ola la tasa de letalidad se situó en nuestro país alrededor del 8%-10% (Fig 33-4). Los registros de mortalidad en exceso durante esta pandemia, principalmente durante las primeras olas, indican que hay, sin duda, una mayor mortalidad de la esperada y de la registrada oficialmente como atribuible a la COVID-19. Por comparación, la mortalidad asociada al SARS fue del 10% y la mortalidad de la gripe estacional, en una temporada normal, se sitúa alrededor del 0,1%. La evolución de los indicadores por periodo epidémico sugiere que hay un descenso en la letalidad entre los casos y entre los hospitalizados, probablemente secundario a la vacunación y a los tratamientos antivirales e inmunomoduladores aprobados

Variantes de preocupación

Ciertas variantes han atraído una atención generalizada debido a su rápida aparición dentro de las poblaciones y la evidencia de transmisión o implicaciones clínicas; estas se consideran variantes de preocupación. La variante alfa se identificó por primera vez en el Reino Unido a finales de 2020 y posteriormente se convirtió en la variante dominante a nivel mundial hasta la aparición de la variante delta. La variante delta se identificó por primera vez en India en diciembre de 2020 y desde entonces fue la variante más prevalente en todo el mundo hasta la aparición de la variante Ómicron. En Setiembre de 2022 la variante predominante era Ómicron.

Ómicron (B.1.1.529) y sus sublinajes:

La variante Ómicron se informó por primera vez en Botsuana y poco después en Sudáfrica en noviembre de 2021. En Sudáfrica, se asoció con un aumento en las infecciones regionales, y se identificó rápidamente en muchos otros países, donde se asoció de manera similar con aumentos marcados en el número de infecciones. La variante original de Ómicron era el sublinaje BA.1. Posteriormente, surgieron sublinajes Ómicron con ventajas de replicación cada vez mayores, reemplazando al sublinaje predominante anterior. El sublinaje BA.2 se convirtió en la variante predominante en todo el mundo y esta ha sido suplantado por BA.2.12.1, BA.4 y BA.5.

Las variantes de Ómicron pueden escapar de la inmunidad humoral y están asociadas con un mayor riesgo de reinfección en personas previamente infectadas con una cepa diferente. Además hay datos que sugieren que los sublinajes de Ómicron escapan a la unión de bamlanivimab-etesevimab, casirivimab-imdevimab y regdanvimab.

TRANSMISIÓN

El contagio de la COVID-19 es de persona a persona. La vía de transmisión más probable del virus SARS-CoV-2 es por contacto, gotas respiratorias y aerosoles. El riesgo de transmisión varía según el tipo y la duración de la exposición, el uso de medidas preventivas y factores individuales de la persona infectada (por ejemplo, la cantidad de virus en las secreciones respiratorias). La mayoría de los contagios se producen a partir de pacientes sintomáticos, aunque también pueden ocurrir contagios a partir de pacientes asintomáticos. Este tipo de transmisión, aunque menos frecuente, supone una complicación adicional para el control de la enfermedad. Muchas personas infectadas no transmiten el virus, y los datos epidemiológicos sugieren que la mayoría de las infecciones secundarias provienen de una minoría de casos índice. El contacto prolongado en espacios cerrados y concurridos es el que presenta mayor riesgo, siendo menos probable el contagio a partir de contactos casuales o en el exterior.

Rutas de transmisión

Se considera que el modo de transmisión principal del coronavirus humano es el contacto

directo persona a persona (a menos de 2 metros de distancia) a través de gotitas respiratorias generadas al respirar, estornudar, toser, etc. El SARS-CoV-2 también se transmite mediante aerosoles, es decir, mediante la inhalación de partículas que permanecen en el aire durante un tiempo y a una distancia más prolongados. La medida en que este modo de transmisión ha contribuido a la pandemia es incierta y el mayor riesgo se presenta en espacios cerrados y mal ventilados. La transmisión general y las tasas de ataque secundario del SARS-CoV-2 sugieren que la transmisión aérea de largo alcance no es un modo primario.

La transmisión indirecta a través de fómites que han sido contaminados por secreciones respiratorias también se considera posible. Se desconoce por cuanto tiempo puede persistir el SARS-CoV-2 en superficies, pero su ARN puede ser detectado en varias superficies del entorno de enfermos. La persistencia de virus viable depende de factores ambientales como la temperatura, la humedad relativa y la cantidad de partículas expulsada.

Período de incubación, detección, transmisibilidad y cuantificación de la carga viral

Periodo de incubación. Se sitúa alrededor de 5 días (intervalo: 4-7 días) con un máximo de 12-13 días. De ahí las recomendaciones de los periodos de aislamiento para los casos positivos (7 días) y de cuarentena para sus contactos estrechos (14 días en la primera oleada, posteriormente reducidos a 10 días en España).

Transmisibilidad. Detectar ARN no equivale a ser infeccioso puesto que no determina la presencia de virus viable. En cultivos celulares se ha demostrado la viabilidad del virus desde 6 días antes del inicio de los síntomas y hasta un máximo de 20 días después, aunque con mucho menor éxito a partir de los días 7-10. En investigaciones epidemiológicas se ha corroborado que el riesgo de transmisibilidad es máximo al inicio de los síntomas, incluso antes de su aparición. La transmisión después de los 7-10 días desde el inicio de los síntomas es muy improbable en pacientes inmunocompetentes sin infección grave.

Periodo de detección. Durante el transcurso de la infección, el ARN del virus se detecta durante una mediana de 18,4 días en muestras de tracto respiratorio superior tras la primera determinación y hasta un máximo descrito de hasta 92 días. La detección prolongada de ARN viral no indica infecciosidad prolongada, puesto que no indica presencia de virus infeccioso. La depuración tardía del ARN viral (15 días después del inicio de la enfermedad) se asocia con el sexo masculino, mayor edad, enfermedad grave al ingreso, ventilación mecánica invasiva y tratamiento con corticosteroides.

Carga viral. La carga viral del SARS-CoV-2 alcanza su punto máximo desde los dos días previos hasta el día después del inicio de los síntomas y disminuye a lo largo de 1-3 semanas. Esta alta carga viral cercana al inicio de los síntomas sugiere por tanto que el SARS-CoV-2 es más transmisible en la etapa temprana de la infección. La mayor edad y gravedad de la enfermedad se

han asociado con cargas virales más altas. Una carga viral elevada del caso índice se relaciona con un mayor riesgo de transmisión a sus contactos: por cada incremento de 1 log₁₀ de copias de ARN por mL, el riesgo aumenta 1,3 veces. Un estudio que investiga pares de casos y contactos, encontró que la tasa de ataque secundario de casos con una carga viral de $\leq 10^6$ copias/mL fue del 12% y de casos con carga viral $>10^6$ fue del 24%. Datos preliminares sobre la variante ómicron sugieren que el pico de ARN viral y la mayor probabilidad de transmisión del virus infeccioso pueden ocurrir un poco más tarde, de 3 a 6 días después del inicio de los síntomas, especialmente en personas vacunadas. A pesar de esto, rara vez se detecta virus ómicron infeccioso más de 10 días después del inicio de los síntomas.

Otros fluidos corporales. El SARS-CoV-2 se ha detectado en muestras no respiratorias, como heces, sangre, secreciones oculares y semen, pero el papel de estos sitios en la transmisión es incierto.

Número básico de reproducción (R₀)

El número básico de reproducción (R₀) de una infección es el número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un período infeccioso en una población susceptible. En su inicio, el número básico de reproducción (R₀) para el SARS-CoV-2 se calculó de 2,74 en España a 9 de marzo; un caso de media contagiaba la enfermedad a casi 3 contactos. Es posible que se infraestimara esta cifra al tener conocimiento limitado de la proporción de casos asintomáticos que no fueron testados y vista la rápida expansión de la pandemia. La R₀ de otras enfermedades infecciosas en su época prevacunal en Europa occidental era de entre 15 y 17 para el sarampión, 10-12 para la parotiditis o 7-8 para la rubéola. La R₀ para variantes posteriores, como la delta y la ómicron, se calculó de 5 y hasta 8-10, respectivamente.

Asintomáticos y presintomáticos

La infección asintomática se produce en pacientes que se mantienen sin síntomas durante toda la infección por SARS-CoV-2. La proporción de casos que se mantienen asintomáticos se ha estimado que es entre el 10%-80% en diferentes estudios. La carga viral es similar en casos asintomáticos y sintomáticos, lo que indica el potencial de transmisión del virus de estos pacientes. Pese a ello, el riesgo de transmisión de un individuo asintomático parece menor que la de pacientes sintomáticos. Un estudio de contactos en Singapur estimó el riesgo de infección secundaria en 3,85 veces mayor en casos sintomáticos respecto a los asintomáticos.

La infección presintomática desarrolla síntomas en una fase posterior de la infección. El individuo es infeccioso entre 1 a 3 días antes de que presente síntomas. Se ha inferido mediante modelos que, en presencia de medidas de control, la transmisión presintomática contribuyó al 48% y 62% de las transmisiones en Singapur y China, respectivamente. Se consideró probable la transmisión presintomática en función de un intervalo de serie de COVID-19 más corto (4,0 a

4,6 días) que el período medio de incubación (cinco días). El riesgo de desarrollar síntomas aumenta con la carga viral basal (p. ej. aproximadamente el 38% de contactos con una carga viral < 107 copias/mL y más del 66% para aquellos con una carga viral inicial de 1010 copias/mL). Sin embargo, es menos probable que las personas asintomáticas o presintomáticas se aislen, y la medida en que la transmisión de dichas personas ha contribuido a la pandemia es incierta.

Transmisión en diferentes entornos

El riesgo de transmisión después del contacto con una persona con COVID-19 aumenta con la cercanía y la duración del contacto, por lo que es mayor con el contacto prolongado en entornos cerrados y mal ventilados. En este contexto, la mayoría de las infecciones secundarias se han descrito entre los contactos del hogar, en entornos de atención médica (cuando no se han usado los equipos de protección personal) y en otros entornos de congregación donde las personas residen o trabajan en lugares cerrados (cruceros, albergues y centros de acogida, dormitorios universitarios, centros de detención).

En el hogar

Un metaanálisis incluyendo un total de 54 estudios con datos de transmisión en el hogar detectó una tasa de ataque secundaria intrafamiliar del 16,6%; mucho mayor que para SARS-CoV (7,5%) y MERS-CoV (4,7%). Sin embargo, la tasa de ataque aumentó con el tiempo con la aparición de variantes más transmisibles. Como ejemplo, en una revisión sistemática posterior de 58 estudios publicados entre junio de 2021 y marzo de 2022, la tasa de ataques domésticos secundarios durante la circulación de diferentes variantes fue del 36 % (95 % IC 33-39) para la variante Alpha, 29,7 % (95 % IC 23-37) para Delta, y 43% (95% IC 35-50) para Ómicron.

Eventos de superpropagación

Se cree que los eventos de superpropagación, en los que se pueden rastrear grandes grupos de infecciones hasta un solo caso índice, son los principales impulsores de la pandemia. La transmisión de COVID-19 puede ser particularmente eficaz en espacios interiores cerrados y abarrotados y el tiempo que las personas permanecen en ambientes interiores también parece estar asociado con la tasa de ataque. Los eventos de superpropagación se han descrito principalmente después de exposiciones grupales prolongada en un espacio interior cerrados. Por ejemplo, en un brote entre un grupo de coro, se identificaron 33 casos confirmados y 20 probables entre 61 miembros que asistieron a una sesión de práctica con un caso índice sintomático.

Eventos al aire libre

El riesgo de transmisión en entornos al aire libre parece ser sustancialmente menor que en interiores, aunque los datos son limitados. Sin embargo, el contacto cercano con una persona

con COVID-19 sigue siendo un riesgo al aire libre. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de casos y controles emparejados realizado en Catalunya asoció la asistencia a dos festivales al aire libre durante el pico de transmisión de COVID-19 con un aumento de riesgo de contagio 2 veces mayor al de población de no asistentes (RR 2.46; 2.16 a 2.80 para uno de los festivales y RR 2.19; 1.92 a 2.51 para el otro festival). Una infección por SARS-CoV-2 previa, la vacunación y el uso adecuado de mascarillas se asoció a una reducción del riesgo de infección (REF).

En niños y en la escuela

En las series de casos a principios de la pandemia, la mayoría de los casos en niños se debieron a la exposición en el hogar, generalmente con un adulto como paciente índice. Estos hallazgos se deben interpretar con cautela porque los casos se identificaron durante la implementación de cierre de la escuela. En estudios observacionales de transmisión en el hogar antes de la aparición de variantes más transmisibles, la tasa de ataque secundario entre los contactos pediátricos (<18 años) osciló entre el 4 y el 57 % (media del 18%). Las tasas de transmisión doméstica aumentan con variantes más transmisibles.

La transmisión por niños infectados es posible y las cargas virales iniciales de SARS-CoV-2 en el momento del diagnóstico son comparables a las de los adultos. Esto sugiere que la capacidad de transmitir el virus es similar en los niños, pero las tasas de transmisión de niños a adultos en el entorno del hogar son variables entre los trabajos publicados.

Aunque la transmisión puede ocurrir en entornos educativos y de cuidado infantil, los estudios realizados antes de que se autorizaran las vacunas contra la COVID-19 para niños <16 años y antes de la aparición de variantes más transmisibles sugirieron que la transmisión por parte de niños y adolescentes en el entorno escolar era poco común cuando había un cumplimiento estricto de múltiples medidas de salud pública.

PREVENCIÓN

Medidas no farmacológicas de prevención y control

Las medidas de prevención y control no farmacológicas que se han propuesto durante la pandemia son relativamente sencillas y básicas:

- 1) mantener la denominada distancia social (distancia física de 1,5-2 m) entre personas;
- 2) utilizar mascarilla facial;
- 3) higiene de manos;
- 4) evitar o limitar los contactos innecesarios;
- 5) evitar las aglomeraciones o reuniones prolongadas, especialmente en espacios cerrados;
- 6) aumentar la ventilación, limpieza y desinfección ambiental;
- 7) aumentar la capacidad de realizar pruebas diagnósticas para identificar y aislar rápida-

mente a las personas infectadas;

- 8) identificar rápidamente a las personas que se consideran contactos estrechos o próximos de los casos, realizar pruebas diagnósticas y someterlos a cuarentena;
- 9) proteger y salvaguardar a las personas con mayor riesgo de sufrir formas graves de enfermedad y/o mayor mortalidad por la COVID-19;
- 10) proteger a los profesionales sanitarios y al personal esencial, proporcionándoles equipos de protección adecuados y un ambiente de trabajo seguro;
- 11) reducir la movilidad y evitar o posponer cualquier desplazamiento no esencial.

Las estrategias clásicas incluyen la contención y la mitigación. La estrategia de contención se basa en la identificación y diagnóstico rápido de casos, el aislamiento efectivo de los mismos, la identificación y seguimiento de sus contactos estrechos y cuarentena de estos (testing, tracing and tracking). Para poder implementar esta estrategia de modo que permita conseguir el objetivo de control de la transmisión, es necesario disponer de una estructura de Salud Pública adecuada, coordinada con todo el sistema asistencial, y con gran capacidad de respuesta, escalable y adaptable a circunstancias cambiantes. Es importante también establecer medidas de ayuda para que se pueda garantizar el cumplimiento adecuado de los periodos de aislamiento y cuarentena, así como una buena política de información y comunicación con la ciudadanía.

La alternativa a la estrategia de contención son las medidas de confinamiento o limitación más o menos drástica y generalizada de la movilidad y otras actividades varias. Esta segunda estrategia, denominada de mitigación, tiene como objetivo básico salvar vidas y preservar el sistema sanitario evitando su colapso.

Un estudio de modelización del Imperial College de Londres indicaba que, en España, gracias a las medidas de confinamiento estricto se había podido evitar la pérdida de más de 450.000 vidas humanas. Una carencia de las estrategias de mitigación es que obvian las fases de transmisión baja de la COVID-19 y actúan solo cuando la transmisión comunitaria ya es muy elevada y tiene ya un impacto en el sistema sanitario. Esta situación condiciona un ciclo en el que cabe emplear intermitentemente medidas que afectan mucho a la economía y a la sociedad en su conjunto. Aún en los periodos en los que se emplee la estrategia de mitigación, se debe continuar empleando y reforzando la estrategia de contención.

En algunos países (Corea del Sur, Taiwán, Singapur, Vietnam o Nueva Zelanda) se ha empleado la denominada estrategia de control y máxima supresión de la transmisión. Su objetivo ha sido mantener el contagio lo más bajo posible y tratar de eliminarlo en áreas concretas. Esta estrategia se basa en el aumento de la capacidad de identificación y trazado de las cadenas de transmisión, así como en una gestión efectiva de los brotes que se puedan producir. No hay experiencias del empleo de esta estrategia en países de la UE.

La situación real de las medidas de prevención y control se asemeja más al denominado «modelo del queso suizo» (por el queso Emmental), popularizado en el campo de la seguridad clínica y adaptado a esta situación de pandemia. El modelo incluye varias capas o «lonchas de

queso», que suponen las distintas barreras de defensa a emplear simultáneamente. En dichas «lonchas» existen defectos (agujeros) por los que el virus puede pasar y causar enfermedad, especialmente si se alinean varios de estos «agujeros» en distintas capas. Varias de ellas son responsabilidad individual (distancia, mascarilla, ventilación, etc.) y otras son responsabilidad colectiva (pruebas diagnósticas, seguimiento de casos y contactos, aislamientos y cuarentenas, vacunas, etc.). La estrategia de defensa multicapa es la más efectiva.

De forma progresiva, durante el año 2022, una gran parte de países en Europa, incluyendo España, han actualizado sus estrategias de vigilancia y control frente a la COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia. Con el aumento de la cobertura de vacunación y la inmunidad generada a partir de infecciones naturales, se considera que la mayoría de la población está protegida contra la COVID-19 grave. Este cambio en la epidemiología de la COVID-19 ha dado lugar a una transición hacia una estrategia dirigida a vigilar y monitorizar los casos de COVID-19 graves y en ámbitos y personas más vulnerables. En España, en marzo de 2022, se implementó una nueva estrategia:

1. Vigilancia de COVID-9: Se vigilan solamente los casos confirmados en personas con factores de vulnerabilidad o asociadas a ámbitos vulnerables, así como los casos hospitalizados.
2. Control de casos confirmados: No es obligatorio el aislamiento de los casos confirmados, que deben extremar las precauciones y reducir interacciones sociales, usar mascarilla y mantener la higiene de manos durante los 10 días posteriores al inicio de los síntomas. Tampoco es obligatoria la cuarentena de los contactos estrechos de casos confirmados.

Este cambio de aproximación a la vigilancia y control implica aceptar un cierto nivel de transmisión del virus en poblaciones vacunadas y jóvenes con un impacto poblacional menor en términos de gravedad de la enfermedad. Esta transición más allá de la fase aguda es un punto de inflexión importante en la pandemia de la COVID-19.

Medidas farmacológicas de prevención

Diversos anticuerpos monoclonales desarrollados para neutralizar el SARS-CoV-2 se han evaluado como profilaxis previa y posterior a la exposición.

La combinación de anticuerpos monoclonales tixagevimab-cilgavimab se ha evaluado como profilaxis preexposición en pacientes de riesgo (inmunocomprometidos) y en aquellos en los que no está recomendada la vacunación y está aprobado su uso en Europa. Este tratamiento se administra de forma intramuscular y tiene un efecto esperado de 6 meses. Los resultados del análisis interino de un ensayo clínico aleatorizado con 5000 pacientes incluidos mostraron una reducción del riesgo de infección sintomática del 77% durante una mediana de tres meses (0.2% en el grupo intervención frente 1% en el grupo control). El ensayo de tixagevimab-cilgavimab se realizó antes de la aparición de Ómicron y sus subvariantes, que desde entonces han predo-

minado en la mayor parte del mundo. La eficacia contra las subvariantes de Ómicron es incierta. Algunos estudios *in vitro* sugieren que tixagevimab-cilgavimab conserva la actividad neutralizante frente a Ómicron (sublinajes BA.1, BA.2, BA.4 y BA.5) pero a niveles reducidos.

La combinación de casirivimab-imdevimab y bamlanivimab-etesevimab se ha evaluado como profilaxis postexposición en pacientes de riesgo y se observó una reducción del riesgo de COVID-19 sintomático (1.5% vs 7.8%; OR ajustado 0.17) y del riesgo de infección (4.8% vs 14.2%, OR ajustado 0.31). Sin embargo, estas dos combinaciones no neutralizan la variante ómicron *in vitro*, y probablemente no sean efectivas en las regiones donde predomina esta variante.

VACUNAS CONTRA EL SARS-CoV-2

Selección de dianas virales y diseño de vacunas: una carrera contra reloj

Uno de los factores clave para explicar la extraordinaria rapidez con la que se han desarrollado las diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2 es el conocimiento previo de otras infecciones humanas por coronavirus, como los coronavirus del resfriado común, el SARS-CoV y el MERS-CoV. De hecho, al menos para estos dos últimos virus, ya existía una estrategia clara para el desarrollo de vacunas. Los coronavirus son virus de una sola hebra de ARN de sentido positivo que presentan cuatro proteínas estructurales (proteína S, espícula; proteína E, de envoltura; proteína M, de membrana y proteína N, de nucleocápside, Fig. 33-5). La proteína S es un heterotrímero formado por las subunidades S1 y S2, y media la unión al receptor y fusión de membranas viral y celular. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD) que interacciona con la proteína ACE2 expresada en la superficie de las células diana. Estudios previos de infección por SARS-CoV y MERS-CoV habían establecido que la proteína S induce una respuesta humoral y celular protectora que se correlaciona con la presencia de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra RBD, bloqueando la entrada viral. Además, durante el desarrollo de vacunas contra estos virus se definieron las estrategias para expresar la proteína S en una conformación pre-fusión estabilizada que presenta un RBD anti- génicamente similar a la proteína nativa, manteniendo su capacidad de inducir anticuerpos neutralizantes (Fig. 33-5).

Toda esta información ha sido clave para responder a la necesidad de un desarrollo de vacunas lo más rápido posible. Así, el candidato elegido por la mayoría de iniciativas ha sido la proteína S en su formato pre-fusión estabilizado siguiendo la estrategia definida para SARS-CoV. Esta clara estrategia ha permitido que solamente pasaran dos meses entre el momento en que se hizo pública la secuencia del virus que había sido aislado en Wuhan (enero 2020) y el inicio del primer ensayo en Fase I de un candidato a vacuna (marzo 2020).

Aparte de la proteína S, otras proteínas estructurales (N, M o E) e incluso proteínas no estructurales o accesorias, son también dianas de la respuesta inmune. Si bien la respuesta neutralizante se ha asociado inequívocamente a la proteína S, se han descrito respuestas T contra las proteínas S, M y otras proteínas virales. Estos datos sugieren que más allá de la proteína S y su

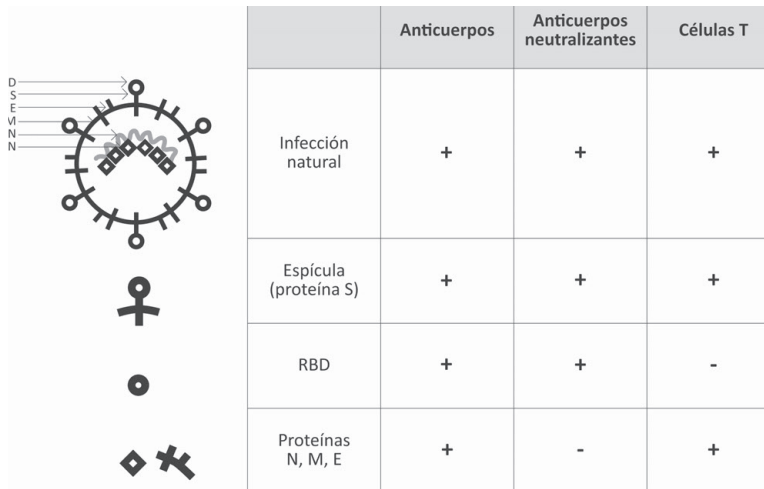


FIG. 33-5. Respuesta inmunitaria contra la infección por SARS-CoV-2 o sus diferentes componentes proteicos de potencial uso en vacunas

capacidad de generar anticuerpos neutralizantes, una vacuna óptima se podría beneficiar de epítomos adicionales dirigidos a generar una respuesta T protectora.

Plataformas vacunales, nuevas incorporaciones y aproximaciones clásicas

Todo el amplio rango de plataformas vacunales, tanto las grandes empresas farmacéuticas como otras plataformas experimentales, se han volcado en el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2 desde el momento de la identificación del virus y su diseminación global. En general, las iniciativas más importantes intentan generar una fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes (con títulos superiores a los generados por la infección natural) y una respuesta T con un perfil no inflamatorio (Th1). Para conseguirlo, la mayoría de las vacunas utilizan la secuencia de la espícula estabilizada, presentada mediante ácidos nucleicos, vectores virales o en forma de proteína recombinante. Sin embargo, existen también estrategias que utilizan virus inactivados, incluyendo todas las proteínas virales, o que se restringen al uso del dominio RBD de la proteína S (Tabla 33-1).

Vacunas basadas en virus inactivados

La inactivación de virus mediante técnicas fisicoquímicas permite la presentación de múltiples proteínas virales antigénicamente activas en formulaciones vacunales. Esta tecnología clá

sica ha sido ampliamente utilizada por diferentes compañías, especialmente asiáticas, para desarrollar vacunas contra el SARS-CoV-2. Candidatos desarrollados por Sinovac (China), y candidatos desarrollados por el *Wuhan Institute of Biological Products* y el *Beijing Institute of Biological Products* y distribuidos por Sinopharm (China) han ofrecido resultados positivos en estudios de fase III completados en Sudamérica, Oriente Medio y Asia y tienen aprobación para uso de emergencia y se están utilizando en campañas de vacunación en múltiples países de Asia, América y Europa del este. Iniciativas de la *Chinese Academy of Medical Sciences* (China) o Bharat Biotech (India) han ofrecido resultados positivos en fase pre-clínica y ya han entrado en Fase III en humanos en diferentes países de Sudamérica y Oriente Medio, con aprobación para uso de emergencia en sus respectivos países

Tabla 33-1. Vacunas autorizadas y pendientes de autorización en la Unión Europea. Fuente: documento de vacunas y programa de vacunación del Ministerio de Sanidad

<i>Farmacéutica</i>	<i>Plataforma</i>	<i>Esquema vacunal</i>	<i>Dosis elegida</i>	<i>Desarrollo clínico</i>
Comirnaty (Pfizer/BioNtech)	ARN que codifica la proteína S encapsulada en nanopartículas lipídicas	2 dosis: 0-3 sem	1 dosis de 0,3 ml IM	Autorizada (21/12/2020)
Spikevax (Moderna)	ARNm que codifica la proteína S encapsulada en partículas lipídicas	2 dosis: 0-28 días	1 dosis de 0,5 ml IM	Autorizada (06/01/2021)
VaxZevria (Oxford/Astra-Zeneca)	Adenovirus de chimpancé no replicativo que vehiculiza la proteína S	2 dosis: 0-70-84 días	1 dosis de 0,5 ml IM	Autorizada (29/01/2021)
J&J/Janssen	Adenovirus humano 26 no replicativo que vehiculiza la proteína S	1 dosis	1 dosis de 0,5 ml IM	Autorizada (11/03/2021)
Nuvaxovid (Novavax)	Nanopartícula de proteína S con saponina Matrix-M1 como adyuvante	2 dosis: 0-28 días	1 dosis de 0,5 ml IM	Autorizada (20/12/2021)
Sanofi/ GSK	Proteína S purificada con el adyuvante ASO3	2 dosis: 0-28 días	1 dosis de 0,5 ml IM	En desarrollo clínico
Hipra	Proteína PHH-1V recombinante	Dosis de recuerdo	1 dosis de 0,5 ml IM	En desarrollo clínico

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCovid19.htm>. Acceso el 17 de mayo de 2022.

Vacunas basadas en vectores virales

Una segunda aproximación clásica a las vacunas, como es el uso de vectores virales, ha sido ampliamente utilizada. La mayoría de las aproximaciones usan vectores adenovirales humanos como el Ad5 el Ad26 o de chimpancé. Su ventaja es que la respuesta inmune se realiza en el contexto de una infección viral heteróloga que actúa como adyuvante, aunque la respuesta preexistente al vector (especialmente a vectores humanos) puede limitar la expresión del antígeno de interés y por lo tanto la respuesta.

Entre estas iniciativas, destaca la de Astra Zeneca, que basa su estrategia en un adenovirus de chimpancé modificado (ChAdOx-1) que expresa la proteína S de SARS-CoV-2 y que se administra en dos dosis. Este prototipo ha superado la Fase III y ya se ha aprobado en la Unión Europea. Sin embargo, su eficacia clínica (entre 60 y 90%) es altamente dependiente de su dosificación. Así, dosis más bajas en la primera vacunación parecen favorecer la eficacia, lo que sugiere que la inmunidad contra el vector podría limitar la inmunogenicidad. Para evitar este potencial impacto negativo, el Instituto Gamaleya (Gam-COVID-Vac Sputnik V) usa diferentes vectores adenovirales en cada una de sus dos dosis (Ad5 para la inicial y Ad26 para la segunda) obteniendo un 91% de eficacia. Otros ejemplos de vacunas para COVID-19 basadas en vector viral son las vacunas de Janssen/Johnson&Johnson (Ad26.COVS.2) y CanSino (Ad5-nCoV). (Tabla 33-1).

Vacunas basadas en proteínas recombinantes/VLPs

El abordaje de vacunas basadas en proteínas recombinantes ya se ha utilizado en muchas vacunas autorizadas contra otras infecciones, entre ellas hepatitis B, virus papiloma humano y gripe. En el caso de vacunas de COVID-19 se trata de vacunas basadas en la proteína S recombinante purificada (obtenida por ingeniería genética), bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión. La presentación más simple es la expresión del dominio RBD para la generación de anticuerpos neutralizantes (Chinese Academy of Medical Sciences, China). La mayoría de las aproximaciones utilizan una versión completa de la proteína S, bien trimérica (Clover/GSK) o en forma multivalente como partículas similares a virus o VLPs (Medicago/GSK y Novavax). Estas formulaciones son enormemente dependientes del adyuvante utilizado.

La vacuna Novavax (NVX-CoV2373) es una vacuna de proteína recombinante de la proteína S que ha mostrado una elevada eficacia (90%) contra múltiples variantes (alfa, beta y delta) en estudios de fase II y ha sido la quinta vacuna aprobada en la UE (Nuvaxovid) (Tabla 33-1). Novavax puede ser una opción atractiva para las personas que prefieren una vacuna COVID-19 creada con una plataforma de vacunas más establecida.

Otro ejemplo de vacuna de proteína recombinante adyuvada es la vacuna de Hipra, la primera vacuna desarrollada en España. Esta vacuna de Hipra ha obtenido resultados positivos en ensayos de seguridad y de eficacia en términos de generación de anticuerpos neutralizantes y

está actualmente en evaluación como dosis de refuerzo en un ensayo de fase III. La vacuna de proteína recombinante adyuvada de Sanofi-GSK también ha mostrado resultados favorables como vacuna de refuerzo y vacunación primaria y está pendiente de evaluación para aprobación. Un último prototipo de vacuna, basada en péptidos y que ya ha sido aprobado de emergencia en Rusia, es el del Instituto Vector.

Vacunas de ácido nucleico

Si en algo ha cambiado el campo de las vacunas tras la irrupción del SARS-CoV-2, ha sido el desarrollo de las vacunas basadas en ácidos nucleicos, especialmente en ARN mensajero. La tecnología del ARN mensajero ha madurado en los últimos años, pero no había dado el salto a la comercialización.

Las vacunas de ARN mensajero representan una alternativa a las vacunas convencionales debido a su alta potencia, capacidad de desarrollo rápido y producción rentable. Sin embargo, su seguridad y eficacia a gran escala en humanos eran desconocidas. La velocidad de desarrollo y los datos preclínicos y clínicos (que ya han culminado la Fase III) han puesto las vacunas de ARN mensajero en la primera página de la inmunología, las enfermedades infecciosas y la sociedad. Los excelentes resultados de inmunogenicidad (mejores títulos de anticuerpos que la infección natural) y los datos de protección (mayores del 90% para Pfizer/Biontech y para Moderna en Fase III) han permitido la aprobación urgente de estas vacunas y su distribución global (al menos en los países desarrollados) con un perfil de seguridad excelente. Un tercer candidato (Curevac) está en estos momentos en Fase III. La principal limitación de estas vacunas es la inestabilidad del ARN que obliga a un almacenaje a -70 o -20°C.

En un segundo plano han quedado las vacunas de ADN, probablemente lastradas por la necesidad de equipos específicos para su administración (parches o electroporación). Sin embargo, Inovio (EEUU) y Angen (Japón) han conseguido llegar a Fase II/III aunque sin datos todavía de eficacia.

Eficacia y seguridad

Eficacia

Deberíamos esperar que una vacuna contra el SARS-COV-2 genere un título alto de anticuerpos neutralizantes y respuestas de células T que confieran protección frente a la enfermedad. Los datos actuales confirman que la mayoría de las vacunas cumplen estos requisitos, superando los niveles de anticuerpos generados por la infección natural.

La eficacia clínica de las vacunas se ha evaluado principalmente como la reducción en la incidencia de enfermedad sintomática y severa entre los que reciben la vacuna frente al grupo control. Los niveles de protección reportados por las diferentes vacunas aprobadas son excelentes, especialmente en vacunas basadas en ARN mensajero (i.e. Pfizer-BioNTech, Moderna) (>90%) y

de proteína recombinante (Novavax) (>90%), y con niveles más bajos en vacunas basadas en vectores virales (i.e. Janssen, AstraZeneca, CanSino, Gamaleya) y vacunas basadas en virus inactivados (i.e. Sinopharm, Sinovac, Covaxin). Estos datos de eficacia se han mostrado consistentes con la evidencia de los estudios de inmunogenicidad, que han demostrado excelentes respuestas de anticuerpos neutralizantes y de la inmunidad celular.

Los datos observacionales de varios países después de la vacunación masiva han respaldado los hallazgos de los ensayos clínicos de fase III.

Las vacunas anti-SARS-CoV-2 no solamente reducen el riesgo de COVID-19 sintomático o grave, sino que también reducen el riesgo de Infección asintomática, y por tanto también de transmisión del virus. En un estudio de 100.000 pacientes con SARS-CoV-2 y sus contactos, haber recibido una vacuna de mRNA se asoció con tasas de ataque secundario menores que no haber recibido ninguna vacuna (riesgo relativo ajustado 0.32 contra la variante alfa y 0.5 contra la variante delta).

Ninguna vacuna de COVID-19 es 100% efectiva, por lo que las infecciones en individuos vacunados son esperadas y el riesgo de infección es mayor con ciertas variantes, como delta y ómicron. Las infecciones post-vacunación tiene mucha menor probabilidad de causar enfermedad severa que en individuos no vacunados. El riesgo individual de sufrir una infección grave con la variante delta es muy bajo, y la evidencia preliminar sugiere lo mismo para ómicron, particularmente entre aquellos que han recibido una vacuna de refuerzo.

Disminución de la eficacia con el tiempo y dosis de refuerzo con las vacunas bivalentes de ARNm de COVID-19

La eficacia de las vacunas de COVID-19 disminuye con el tiempo y con ciertas variantes del SARS-CoV-2. Por un lado, se ha objetivado una disminución de los títulos de anticuerpos neutralizantes con el tiempo después de la vacunación, principalmente a partir de los 6 meses. La actividad neutralizante se reduce de forma leve en la variante delta (B.1.617.2) y de forma más importante con la variante ómicron (B.1.1.529) en comparación con la actividad contra las variantes previas. Pese a esto, parece que la protección contra la hospitalización y la enfermedad severa se mantiene alta.

Debido a la posibilidad de disminución de la inmunidad con el tiempo y disminución de la eficacia contra las variantes que tienen escape inmunitario (como la variante ómicron), varios países han iniciado o anunciado planes de administración de vacunas de refuerzo, o booster, para personas que ya han recibido una serie completa. Los datos acumulados sobre la vacuna de refuerzo sugieren que aumenta la eficacia de la vacuna a corto plazo.

Se han autorizado dos vacunas de refuerzo de ARNm bivalentes que se dirigen a las proteínas de la espícula tanto de la cepa original SARS-CoV-2 como de las variantes Ómicron B.4/B.5 (vacuna Pfizer COVID-19, bivalente para personas ≥12 años y vacuna Moderna COVID-19, bivalente para mayores de 18 años). Las personas de 5 a 11 años deben continuar recibiendo una vacuna monovalente como dosis de refuerzo, administrada de tres a cinco meses después de la serie primaria.

Seguridad

Las vacunas contra la COVID-19 son extremadamente seguras. Aunque el desarrollo de las diferentes vacunas se ha acelerado, cada vacuna que se ha aprobado para uso de emergencia por la Organización Mundial de la Salud (que incluye aquellas que han sido autorizadas o aprobadas en Europa), ha pasado por las etapas preclínicas y clínicas estándar de desarrollo. Los criterios de seguridad se han mantenido estrictos; los comités de monitoreo y seguridad compuestos por expertos independientes en vacunas y los promotores de los estudios han evaluado los eventos adversos informados en cada fase de los estudios clínicos y han aprobado el avance hacia la siguiente.

Más de medio millón de personas han participado en estudios clínicos de diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2, habiendo presentado todas ellas un buen perfil de seguridad. Estos datos se han visto reforzados por la administración masiva de vacunas aprobadas en diferentes países.

Los efectos adversos comunes reportados en los ensayos clínicos de fase III y observados posteriormente durante las campañas de vacunación han sido principalmente reacciones locales en el lugar de la inyección (principalmente dolor, enrojecimiento, hinchazón y prurito), cansancio, cefalea, fiebre, mialgias y dolor articular.

Las reacciones anafilácticas son el efecto adverso grave más frecuentemente notificado de las vacunas contra SARS-CoV-2, con una ratio de 5 eventos por 1 millón de dosis y un 80% de los casos en individuos con antecedentes de reacciones alérgicas. Estas reacciones anafilácticas se han relacionado con la formulación final de la vacuna con lípidos modificados y polietilenglicol (PEG).

Las principales preocupaciones de seguridad son un riesgo muy bajo de miocarditis con las vacunas de mRNA y riesgos muy bajos de trombosis con trombocitopenia y síndrome de Guillain-Barré con vacunas de vectores adenovirales.

Las vacunas de vector viral de AstraZeneca y Janssen se han asociado con un riesgo extremadamente pequeño de trombosis con trombocitopenia, que no se ha asociado con las vacunas de ARNm. Muchos de estos casos se han asociado a autoanticuerpos dirigidos contra el antígeno del factor plaquetario 4 (PF4), similares a los encontrados en pacientes con trombocitopenia autoinmune inducida por heparina (TIH). Este síndrome se conoce como trombocitopenia trombótica inmune asociada a la vacuna (VITT) o trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS). En los casos notificados, la trombosis a menudo se produjo en lugares inusuales, incluidos los senos venosos cerebrales y los vasos mesentéricos y en un más de una localización. La mayoría de los casos ocurrieron en las primeras dos semanas después de la vacunación y en mujeres menores de 60 años. Se han reportado algunos casos fatales. El riesgo de este síndrome se ha descrito como 3.8 casos y 0.57 fallecimientos por millón de dosis.

Se han notificado miocarditis y pericarditis, principalmente en adolescentes varones y adultos jóvenes, con mayor frecuencia de la esperado después de recibir las vacunas de ARNm (Pfizer y Moderna). No se ha informado un patrón similar de casos después de recibir las vacu-

nas de vector viral de Janssen. Entre más de 192 millones de personas que recibieron una vacuna de ARNm entre diciembre 2020 y agosto de 2021, se notificaron 1626 casos que cumplieron con la definición de miocarditis después de recibir la vacuna. La mayoría de estos casos fueron leves y ocurrieron después de la segunda dosis, la mediana de edad fue de 21 años y el 82% ocurrió en hombres. La tasa esperada entre los hombres fue de 70.7 casos/1M dosis (entre 12 a 16 años), 105.9 casos/1M dosis (entre 16 a 17 años) y 52.4 casos/1M dosis (entre 18 a 24 años).

Se está investigando una asociación potencial entre las vacunas de vectores de adenovirus (Janssen y AstraZeneca) y el síndrome de Guillain-Barré, pero no se ha establecido aún una relación causal. Casos de Guillain-Barré también se han informado en contexto de infección por SARS-CoV-2, y los datos sugieren que el riesgo después de la infección supera el riesgo después de la vacunación.

En menor medida, otro concepto de preocupación de la seguridad de las vacunas es el mecanismo conocido como potenciación de la enfermedad dependiente de anticuerpos (ADE). Más allá de sus efectos beneficiosos, los anticuerpos también pueden ser patogénicos, promoviendo la infección a través de este fenómeno, documentado para otros patógenos como Dengue o Virus Respiratorio Sincitial. La evidencia actual apoya la hipótesis de que los eventos de ADE en COVID-19 no son una preocupación. No se han observado efectos ADE en los ensayos clínicos para los diferentes candidatos a la vacuna COVID-19 ni en la población que ha recibido la vacunación a nivel mundial. Sin embargo, para minimizar este riesgo potencial, la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) y el *Brighton Collaboration Safety Platform for Emergency vAccines* (SPEAC) han sugerido una serie de pautas para reducir este riesgo durante el desarrollo de la vacuna contra el SARS-CoV-

Entre estas pautas se recomienda el uso de adyuvantes que generen una repuesta de tipo Th1, evitando las respuestas más inflamatorias (Th2).

Estrategia global de vacunación COVID-19 e implementación

Más de 12 billones de dosis de vacunas se han administrado a nivel mundial en mayo de 2022, incluyendo más de 4.9 billones de personas con pauta completa (Figura 33-6). En España, se han administrado 94.5 millones de dosis y el 92.6% de la población mayor de 12 años ha recibido la pauta de vacunación completa (REF). Desde diciembre de 2021 hasta mayo de 2022, se ha administrado una dosis de recuerdo a un 92.3% de la población de mayores de 60 años, y a un 79.9% de mayores de 40 años (REF).

El anuncio de las vacunas a finales del 2020 supuso la puesta en marcha de los mecanismos impulsados por las organizaciones supranacionales para organizar un plan de vacunación global. Dada la rapidez del desarrollo de vacunas y el uso de plataformas como el ARN mensajero, cuya tecnología no había sido todavía implementada a gran escala, y dada la urgencia de una vacunación universal, que requiere miles de millones de dosis de vacunas, el inicio de la campaña de vacunación se vio limitado por una escasez de dosis, que impuso limitaciones en la distribución de la vacuna.

En este contexto, se definió una estrategia óptima para que las primeras dosis de vacunas tuvieran el mayor impacto posible tanto a nivel individual, protegiendo a colectivos de mayor riesgo, como a nivel comunitario, reduciendo los niveles de transmisión. Diferentes organismos realizaron este tipo de análisis, incluyendo los aspectos sanitarios, éticos, sociales y epidemiológicos y considerando su particular estructura en zonas geográficas específicas. En el caso de España, con pequeñas diferencias, en estas estrategias de vacunación, determinadas por el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad, los primeros grupos priorizados fueron:

1. Residentes y personal sanitario y sociosanitario que trabaja en residencias de personas mayores y de atención a grandes dependientes
2. Personal de primera línea en el ámbito sanitario y sociosanitario
3. Otro personal sanitario y sociosanitario
4. Personas consideradas como grandes dependientes (grado III de dependencia, es decir, con necesidad de intensas medidas de apoyo) que no estén actualmente institucionalizada (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Covid-19_Actualizacion1EstrategiaVacunacion.pdf)

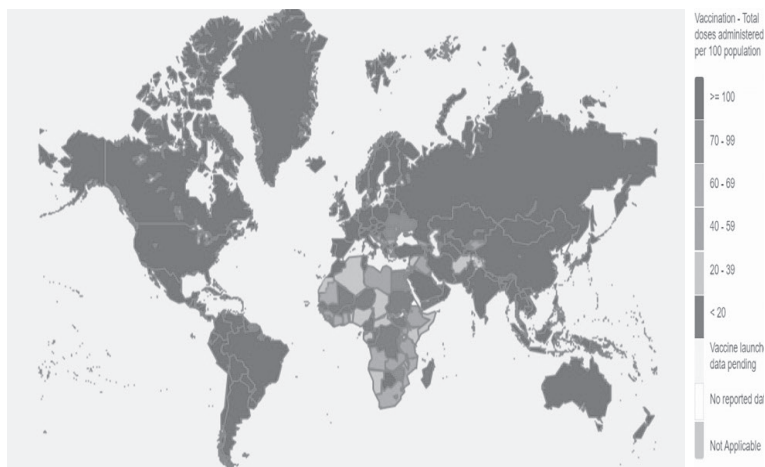


FIG. 33.6. Vacunación a nivel global – Total de dosis administradas. Fuente: Organización Mundial de la Salud. <https://covid19.who.int/?mapFilter=vaccinations>. Acceso el 18 de Mayo de 2022

Posteriormente, se priorizó la vacunación a los mayores de 65 años, las personas con comorbilidades, los trabajadores esenciales, las personas mayores de 55 años y en último lugar a la población general

Dos años después del inicio de la pandemia de COVID-19, existen desigualdades globales significativas en el acceso a las contramedidas de COVID-19. La disponibilidad de las vacunas difiere enormemente en todo el mundo. La mayoría de los países ricos han superado el 90% de cobertura vacunal, sin embargo, solo alrededor del 11% de todas las personas en los países de baja renta han recibido al menos una dosis y aproximadamente tres millones de personas en todo el mundo ni siquiera han recibido una sola dosis (Figura 33-6). La inequidad en la vacunación contra la COVID-19 se ha convertido en una característica definitoria de esta pandemia. La priorización vacunal en la población nacional o nacionalismo de las vacunas, frente a los intereses globales, ha hecho de las vacunas COVID-19 un bien de mercado. La Organización Mundial de la Salud inició el programa COVAX, una iniciativa para la equidad vacunal estructurada en torno a dos aspectos: lograr un desarrollo adecuado de la producción y fabricación de las vacunas y garantizar un suministro equitativo de dosis entre países. El mecanismo propuesto consistía en reservar una parte de las dosis financiadas por los países con mayor capacidad económica para su distribución en las naciones con menos desarrollo económico, a través de una coalición internacional. Pero la producción masiva de dosis hizo que los Estados participantes en la plataforma comenzaran a cerrar acuerdos bilaterales con las farmacéuticas de manera individual y agotaran las existencias reservadas al mecanismo de equidad vacunal. La falta de equidad en la distribución de las vacunas contra el COVID-19 está prolongando la pandemia, y está ralentizado la recuperación económica de muchos países y incrementando las desigualdades a nivel mundial.

Otro obstáculo importante para lograr una cobertura vacunal que sea lo suficiente amplia ha sido la indecisión hacia la vacunación. El fenómeno de reticencia a las vacunas en general se ha vuelto más común en todo el mundo y la Organización Mundial de la Salud lo citó como una de las principales amenazas para la salud mundial en 2019. Con las vacunas COVID-19, la naturaleza acelerada del desarrollo y la desinformación han contribuido aún más a generar escepticismo sobre su seguridad y eficacia entre la población. Los esfuerzos para optimizar la aceptación de la vacuna COVID-19 deben identificar las razones y las características asociadas con el rechazo de la vacuna y usar esta información para adaptar los enfoques a diferentes personas y poblaciones. Los trabajadores sanitarios pueden mejorar la aceptación de la vacuna haciendo recomendaciones directas, identificando inquietudes, educando a los pacientes sobre los riesgos y beneficios y disipar conceptos erróneos sobre la enfermedad y la vacuna.

Es posible que sigan surgiendo más variantes del SARS-CoV-2 a medida que un número cada vez mayor de personas se infecten o se vacunen y aumente la presión inmunitaria sobre el virus. La clave para una buena vigilancia dependerá de la secuenciación rápida de genomas suficientes para detectarlos a medida que surgen. La evaluación de su impacto requerirá la integración de datos de secuencia genómica con datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por el nuevo coronavirus, COVID-19. Situación actual. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.ht>
2. European center for Disease Control and Prevention (ECDC). COVID-19 pandemic. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>. Acceso el 5 de diciembre de 2020.
3. OMS/WHO. Brote de enfermedad por coronavirus. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acceso el 5 de diciembre de 2020.
4. Garcia-Basteiro AL. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun.* 2020 11(1):3500. doi: 10.1038/s41467-020-17318-x.
5. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-657. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
6. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):799-806. doi:10.1093/cid/cia351
7. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 [published correction appears in *Nat Med.* 2020 Sep;26(9):1491-1493]. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
8. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Clotet B, Mitjà O. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb 2:S1473-3099(20)30985-3. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30985-3. Epub ahead of print. PMID: 33545090.
9. Sariol, A., and Perlman, S. (2020). Lessons for COVID-19 Immunity from Other Coronavirus Infections. *Immunity.*
10. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8.
11. Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K.S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R.N., Turner, H.L., Cottrell, C.A., Becker, M.M., Wang, L., Shi, W., et al. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*
12. Sette, A., and Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.*
13. Lambert, P.H., Ambrosino, D.M., Andersen, S.R., Baric, R.S., Black, S.B., Chen, R.T., Dekker, C.L., Didierlaurent, A.M., Graham, B.S., Martin, S.D., et al. (2020). Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. In *Vaccine.*
14. Collier, D., Meng, B., Ferreira, I., Datir, R., Temperton, N.J., Elmer, A., Graves, B., Kingston, N., McCoy, L., Smith, K., et al. (2021). Impact of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Spike variant on neutralisation potency of sera from individuals vaccinated with Pfizer vaccine BNT162b2. *medRxiv*

Capítulo 34

Clínica y tratamiento de la COVID-19

José M^a. Miró, Daniel Podzamczar, Montserrat Tuset, Roger Paredes,
Esteban Martínez, Josep Mallolas, Bonaventura Clotet

Manifestaciones clínicas
Diagnóstico virológico
Tratamiento

Interacciones farmacocinéticas con
los antirretrovirales
Pronóstico
Profilaxis postexposición (PEP)

El objetivo de este capítulo es describir las características clínicas, el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento y la profilaxis postexposición (PEP) de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 en los pacientes infectados por el VIH, que son muy similares a los de la población general cuando están virológicamente suprimidos con el tratamiento antirretroviral y tienen una cifra de linfocitos CD4 mayor de 200 células/mm³. En pacientes inmunodeprimidos o sin tratamiento antirretroviral el pronóstico es peor y en el diagnóstico diferencial deberán incluirse las infecciones oportunistas del sida. Afortunadamente la amplia cobertura vacunal existente en el año 2023 (ver capítulo 33) hace que la enfermedad sintomática grave sea mucho menos frecuente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La COVID-19 puede ser asintomática o asociarse con síntomas leves/moderados, graves o muy graves, que requieren ingreso en UCI. El tiempo medio de incubación es de 5 días (entre 2 y 14 días). A mayor cantidad de carga viral menos tiempo transcurre entre la infección y la clínica. En la población general, el 70-80% de individuos tienen una infección asintomática o leve/moderada, un 20-25% grave y un 5% muy grave. En los pacientes infectados por el VIH se desconoce esta proporción, aunque estudios preliminares consideran que las proporciones serían del 66%, 22% y 12%, respectivamente.

Los síntomas más comunes de la infección por SARS-CoV-2 son fiebre, tos seca, cefalea y cansancio importante, junto con dificultad para respirar cuando evoluciona a infiltrados pulmonares de origen inflamatorio. Más recientemente, la anosmia, la hiposmia y la disgeusia también se han descrito como características en gran parte durante la fase inicial de COVID-19, aunque estas manifestaciones ORL son mucho menos frecuentes con las variantes de Ómicron. Por otra parte, también se pueden existir síntomas digestivos (diarrea), al igual que manifestaciones cardiovasculares, neurológicas o cutáneas. Los parámetros de análisis de sangre comunes incluyen linfopenia (y por tanto un descenso marcado de linfocitos CD4 y también de CD8), aumento de IL-6, proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, ferritina, transaminasas, troponina ultrasensible, péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP). Los niveles de procalcitonina suelen ser normales, lo que ayuda a diferenciar el COVID-19 de la infección bacteriana aguda. Cabe señalar que estos parámetros evolucionan dinámicamente a lo largo del curso de la enfermedad: por ejemplo, el recuento de glóbulos blancos a menudo progresa desde el recuento total normal con linfocitopenia a leucopenia en casos graves. Además, la relación neutrófilos-linfocitos está asociada a la gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones radiológicas son parecidas a la población general y muestran una neumonía (bilateral en aproximadamente la mitad de los casos) con opacidades reticulares nodulares o en vidrio esmerilado, aunque en ocasiones la radiografía de tórax es normal pero el TAC torácico patológico.

Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso en la UCI y ventilación mecánica. Entre los pacientes con neumonía, el ingreso en la UCI es necesario en el 20-25% de los casos y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se desarrolla en el 15-40% de ellos. Se ha descrito shock entre el 1-8%.

La historia natural de la COVID-19 se correlaciona con su fisiopatología. La fiebre y el inicio de los síntomas pulmonares ocurre en la primera semana que es cuando existe una fase viral caracterizada por una carga viral alta en el tracto respiratorio superior e inferior y una respuesta inflamatoria relativamente baja. En la segunda semana el paciente puede curarse o evolucionar a una fase de respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica del huésped caracterizada por un aumento de la inflamación y los trastornos de la coagulación. Por lo general, las complicaciones aparecen alrededor de los días 10-12 después del inicio de los síntomas, a menudo relacionadas con el desencadenamiento de una cascada inflamatoria que conduce a la «tormenta de citocinas» que empeora el funcionalismo pulmonar aumentando los infiltrados radiológicos, la insuficiencia respiratoria y precisando el paciente en ingreso en la UCI, pudiendo requerir ventilación mecánica invasiva o no o ECMO.

En los pacientes sin tratamiento antirretroviral o avanzados (con menos de 200 linfocitos CD4/mm³) el pronóstico es peor y deben descartarse las infecciones oportunistas asociadas al sida.

En los pacientes que viven con VIH vacunados frente a la COVID-19 y que han recibido refuerzos vacunales, la enfermedad sintomática y las manifestaciones graves que requieren ingreso hospitalario son muy poco frecuentes, al igual que ocurre en la población general.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

El diagnóstico de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2 es el mismo que en la población VIH negativa y es una prioridad para el manejo clínico y el control epidemiológico. Las muestras respiratorias (frotis nasofaríngeos, esputo, LBA) tienen el mayor rendimiento, pero también se pueden utilizar otras muestras como sangre y heces. La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) es la prueba de referencia, con una sensibilidad el 70-80% y una especificidad superior al 95%. Los pacientes infectados por el VIH con enfermedad grave o una cifra de linfocitos CD4 baja pueden tener una RT-PCR de SARS-CoV-2 positiva en muestras respiratorias más allá de las seis semanas del inicio de los síntomas.

A partir de los 7-14 días de la infección se pueden detectar los anticuerpos totales, IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 en muestras de sangre. La realización de pruebas combinadas con la RT-PCR y anticuerpos aumenta la sensibilidad al 90%. También se pueden detectar antígenos virales en los frotis nasofaríngeos. Su sensibilidad es variable, aunque ha aumentado en las pruebas de segunda generación, y su valor predictivo positivo es muy alto. Hay pruebas rápidas (*point of care*) tanto de detección de anticuerpos como de antígenos que dan los resultados en 15 minutos.

Según el contexto del paciente deben descartarse otros patógenos respiratorios mediante procedimientos de laboratorio de rutina ya que pueden producirse coinfecciones virales (p.ej. influenza), bacterianas (p.ej. neumococo) o fúngicas (p.ej. *Pneumocystis jirovecii* o *Cryptococcus neformans*)

TRATAMIENTO

De acuerdo con la historia natural de la infección por SARS-CoV-2, los objetivos del tratamiento del COVID-19 son tres: primero, administrar un tratamiento antiviral precoz (fase viral) que será más efectivo los primeros 7-10 días de la infección, que es cuando la carga viral es mayor en tracto respiratorio superior e inferior; segundo, tratar la tormenta de citocinas (fase inflamatoria) en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que se desarrolla a partir de la segunda semana para prevenir la aparición del SDRA y la necesidad de ventilación mecánica; y tercero, prevenir las complicaciones trombóticas (fase procoagulante), entre otras. En las tablas 34-1 y 34-2 y en la figura 34-1 se describe las principales características de los medicamentos para tratar la COVID-19 en pacientes no hospitalizados y en aquellos que requieren ingreso hospitalario. Los pacientes infectados por el VIH están siendo tratados con los mismos medicamentos que recibe la población general.

Tabla 34-1. Resumen de los medicamentos antivirales y anticuerpos neutralizantes para el tratamiento de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 no hospitalizados que no están vacunados frente a la COVID-19¹

	<i>Posología</i>	<i>Principales toxicidades²</i>	<i>Interacciones¹</i>
Remdesivir - Hasta 7 días de infección - Edad >60 años y/o comorbilidades	200 mg, seguido de 100 mg/24 h, iv, durante 3 días Contraindicado si el filtrado glomerular <30 ml/min.	Hipotensión durante la infusión (1 h), aumento de las enzimas hepáticas, complicaciones hepatobiliares, digestivas (náuseas, vómitos, diarrea dolor abdominal).	Debe administrarse por vía IV. Escasas interacciones farmacocinéticas Eficacia del 87%
Nirmatrelvir/ritonavir - Hasta 5 días de infección - Edad >60 años y/o comorbilidades	Si administrará durante 5 días en base al filtrado glomerular: FGe ≥ 60ml/min • Nirmatrelvir 300 mg con RTV 100 mg PO dos veces al día (total 30 capsulas) FGe ≥ 30 y <60 ml/min • Nirmatrelvir 150 mg con RTV 100 mg PO dos veces al día (total 20 capsulas) FGe < 30 ml/min • No recomendado	Bien tolerado. Puede ocasionar leve disgeusia y diarrea.	Antiviral oral Importantes interacciones farmacocinéticas dependientes del ritonavir. Ver tabla 34-3. Eficacia del 87%. Se han descrito casos de rebote sintomático del COVID-19 tras finalizar el tratamiento. EN general son leves y no se asocian a la aparición de resistencias.
Molnupiravir - Hasta 5 días de infección - Edad >60 años y/o comorbilidades	800 mg PO dos veces al día durante 5 días (total 40 capsulas)	Bien tolerado	Antiviral oral. No interacciones farmacocinéticas. El de menor eficacia (30%). Solo debe administrarse cuando no hay alternativas terapéuticas. No debe administrarse a mujeres embarazadas. En pacientes vacunados frente al COVID-19 no ha sido eficaz.

Anticuerpos monoclonales neutralizantes ³	Dosis única por vía parenteral	Reacciones infusión. Bien tolerados.	No tienen interacciones.
- Hasta 7 días de infección	Bebtelovimab 175 mg dosis única IV. Se debe observar a		- Eficacia del 50-80% frente a variables sensibles
- Edad >60 años y/o comorbilidades	los pacientes durante $\geq$ 1 hora después de la inyección.		

Comentarios: En los pacientes no hospitalizados no está recomendado el tratamiento antiinflamatorio (corticoides sistémicos o inhalados, inhibidores de la IL-6, inhibidores de JAK, fluvoxamina o colchicina) ni anticoagulante: Cp: concentraciones plasmáticas. ¹Al decidir prescribir un tratamiento antiviral o un anticuerpo monoclonal a un paciente que vive con VIH que ha sido vacunado, los médicos deben ser conscientes de sus comorbilidades y enfermedades inmunosupresoras. Estas condiciones incluyen edad avanzada, haber sido vacunado hace más de 4-6 meses y tener una menor probabilidad de una respuesta inmunitaria adecuada a la vacunación debido a su enfermedad de base, la inmunosupresión o el tratamiento con medicamentos inmunosupresores. El número y la gravedad de los factores de riesgo que tenga el paciente afectarán al riesgo de progresión a COVID-19 grave. ²Interacciones distintas de los antirretrovirales (ver Tabla 34-3). Para obtener más información, consulte el sitio web de interacciones COVID-19 de la Universidad de Liverpool (<https://www.covid19-druginteractions.org>).

³Las nuevas variantes de circulantes de Omicron BQ.1. y XBB son resistentes a todos los anticuerpos monoclonales incluyendo sotrobimab, Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) y bebtelovimab

Tabla 34-2. Resumen de las indicaciones, posología, el perfil de seguridad y las interacciones farmacológicas de las principales intervenciones para el tratamiento de pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 graves o críticos.

	<i>Posología</i>	<i>Principales toxicidades</i>	<i>Interacciones¹</i>
Remdesivir - Menos de 7-10 días infección - Neumonía sin requerimientos de oxígeno o con necesidad de oxigenoterapia de bajo o alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (estadios 4-6)	200 mg, seguido de 100 mg/24 h, iv, durante 5 días Contraindicado si el filtrado glomerular <30 ml/min.	Hipotensión durante la infusión (1 h), aumento de las enzimas hepáticas, complicaciones hepatobiliares, digestivas (náuseas, vómitos, diarrea dolor abdominal).	Hidroxicloroquina puede antagonizar su efecto.
Anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al SARS-CoV-2 - Solo efectivos en pacientes seronegativos. - Debe conocerse la variante de SARS-CoV-2 circulante. La variante BQ.1 y XBB que circula en diciembre del 2022/enero del 2023 es resistente a todos ellos (sotrovimab, Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) y bebtelovimab)	Dosis única por vía parenteral. Bebtelovimab 175 mg dosis única IV. Se debe observar a los pacientes durante ≥ 1 hora después de la inyección.	Bien tolerados. Reacciones de infusión.	No tienen
Dexametasona - Oxigenoterapia de cualquier tipo - Ventilación mecánica/ECMO	6 mg por día, iv/oral hasta 10 días	Hiperglucemia Infecciones secundarias Reactivación de infecciones latentes (p. ej., HBV, HSV, estrongiloidiasis, TB). Se han notifi-	Antiácidos: espaciarlos mínimo 2h (Mg ↓75% absorción de dexametasona, información escasa). ↓ K: precaución con otros fármacos como anfote-

Si no se dispone de dexametasona, se puede utilizar un corticoesteroide alternativo (p. ej., prednisona, 40 mg/día; metilprednisolona, 32 mg/día; y, hidrocortisona, 160 mg/día).		cado casos de estrongiloidiasis diseminada en pacientes con COVID-19 durante el tratamiento con corticoides y tocilizumab. Trastornos psiquiátricos Necrosis avascular Insuficiencia suprarrenal Aumento de la presión arterial Edema periférico Miopatía	ricina B, laxantes, diuréticos, fármacos que prolongan QT, litio, digoxina. Inductores potentes³ y moderados⁴ del CYP3A4 pueden reducir las Cp de dexametasona. Dexametasona es inductor débil y puede ↓ Cp de otros fármacos. Precaución con anticoagulantes de acción directa, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus). ↑ miopatía: cloroquina e hidroxicloroquina.
Tocilizumab² Oxigenoterapia de cualquier tipo Ventilación mecánica/ECMO - Se recomienda administrar con la dexametasona	8 mg/kg día (máximo 800 mg), iv, dosis única, aunque se puede administrar una segunda dosis a las 12-24 h	Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, hipertensión y pruebas de función hepática anormales. Posible reactivación de la infección latente por TB y VHB. Algunas infecciones pueden ser graves, complicaciones de diverticulitis (perforación intestinal) y reacciones de hipersensibilidad. Reacciones durante la infusión IV y excepcionalmente reacciones de hipersensibilidad.	↑ Inmunosupresión: evitar adalimumab, anakinra, baricitinib, basiliximab canakinumab, ruxolitinib, sarilumab; precaución con cloroquina e hidroxicloroquina. ↑ toxicidad hematológica: evitar clozapina, metamizol; precaución azatioprina, belatacept, interferón, ribavirina, zidovudina. La inflamación puede ↑ metabolismo hepático y tocilizumab puede revertir este efecto. Las Cp de fármacos con elevado metabolismo hepático pueden fluctuar durante la infección por SARS-CoV-2 y tratamiento con tocilizumab, aunque probablemente tenga escasa repercusión clínica.
Baricitinib³ Oxigenoterapia de cualquier tipo Ventilación mecánica/ECMO	Oral durante 14 días o hasta el alta hospitalaria. La dosis diaria debe ajustarse al filtrado glomerular:	Linfoma y otros tumores malignos Trombosis Perforación gastrointestinal Disminución linfocitos, neutrófilos, hemoglobi	Se recomienda modificar la dosis cuando se administra junto con un inhibidor potente del transportador de aniones orgánicos OAT3.

Tabla 34-2. Resumen de las indicaciones, posología, el perfil de seguridad y las interacciones farmacológicas de las principales intervenciones para el tratamiento de pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 graves o críticos.

	<i>Posología</i>	<i>Principales toxicidades</i>	<i>Interacciones¹</i>
- Se recomienda administrar con la dexametasona	≥ 60 ml/min: 4 mg/día 30-60 ml/min: 2 mg/día	na y aumento enzimas hepáticas Infecciones secundarias y reactivación del VHS	
- En monoterapia es tan eficaz como la dexametasona y más segura.	15-30 ml/min: 1 mg/día <15 ml/min: No recomendado	y herpes Eventos cardiovasculares (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)	

Comentarios: Todos los enfermos hospitalizados deberán recibir heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg / 24 h sc o equivalente, a no ser que haya contraindicación. En los pacientes con peso > 80 kg la dosis será enoxaparina 60 mg / 24 h sc o equivalente. Cp: concentraciones plasmáticas.¹Interacciones distintas de los antirretrovirales (ver tabla 34-3). Para obtener más información, consulte el sitio web de interacciones COVID-19 de la Universidad de Liverpool (<https://www.covid19-druginteractions.org>). ²También puede administrarse una dosis única de sarilumab 400 mg por vía iv. ³También puede administrarse ruxolitinib 5 mg vo dos veces al día durante 14 días o tofacitinib 10 mg VO dos veces al día hasta 14 días o hasta el alta hospitalaria. ⁴Inductores potentes del CYP3A4: apalutamida, carbamacepina, enzalutamida, fenitoína, fenobarbital, fosfenitoína, lumacaftor, mifepristona, mitotano, primidona, rifampicina, mifepristona, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan). ⁵Inductores moderados del CYP3A4: bosentan, dabrafenib, efavirenz, midostaurina, modafinilo, rifabutina y rifapentina, así como eslicarbecpina, etravirina, lesinurad, oxcarbacepina y vemurafenib, que son inductores débil-moderados.

Escenario	Comunidad	Hospital - Sala	Hospital - UCI
Estadio COVID-19	Asintomático/Leve Estadios 1-2	Moderado/Grave Estadios 3-5	Crítico (VM, ECMO) Estadios 6-7
Población VIH afectada	66%	22%	12%
Aislamiento , al menos 10-14 días Tratamiento ARV : no parar ni cambiar. Comprobar potenciales interacciones			
Tratamiento COVID-19 - Antiviral precoz - Administrar el antiinflamatorio en el momento adecuado - Prevención trombosis	Tratamiento sintomático En pacientes de riesgo seronegativos o no vacunados considerar: - Nirmatrelvir/ritonavir vo - Remdesivir iv - Molnupiravir vo - Anticuerpos neutralizantes*	Remdesivir, IV, 5 días Estadio 4 (no oxígeno), 5 (oxígeno bajo flujo) y 6 (alto flujo o ventilación mecánica no invasiva)	
		Dexametasona, iv/oral, 10 d. con: Tocilizuman, IV, dosis única o Baricitinib, oral, 14 d Estadios 5-7 (oxigenoterapia, VM y ECMO)	
		Heparina de bajo peso molecular, sc Durante al menos toda la hospitalización	

FIG. 34-1: Manejo terapéutico de COVID-19 en pacientes infectados por el VIH en enero de 2023.

Las **puntuaciones de la escala ordinal del ACTT** son las siguientes: **1**, no hospitalizado, sin limitaciones de actividades; **2**, no hospitalizado, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el hogar o ambos; **3**, hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario y ya no requiere atención médica continua (se usa si la hospitalización se extendió por razones de control de infecciones); **4**, hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario pero requiere atención médica continua (condiciones médicas relacionadas con COVID-19 u otras); **5**, hospitalizado, requiriendo oxígeno suplementario; **6**, hospitalizados, que requieren ventilación no invasiva o el uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo; **7**, hospitalizado, recibiendo ventilación mecánica (VM) invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO); y **8**, muerte. **Etapas de los NIH: Infección asintomática o presintomática**: personas que dan positivo en la prueba del SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico o una prueba de antígeno), pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19; **Enfermedad leve**: personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y el olfato) pero que no tiene dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax; **Enfermedad moderada**: individuos que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o las imágenes y que tienen una saturación de oxígeno (SpO₂) ≥94% en el aire ambiente al nivel del mar; **Enfermedad grave**: individuos que tienen una SpO₂ <94% en el aire ambiente al nivel del mar, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO₂ / FiO₂) <300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares > 50%; **Enfermedad crítica**: individuos que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción multiorgánica.

*Los anticuerpos monoclonales neutralizantes del SARS-CoV-2 han demostrado su eficacia en pacientes seronegativos o no vacunados. Para administrarlos hay que comprobar si la variante circulante de SARS-CoV-2 es sensible. En diciembre del 2022/enero del 2023 las variantes de ómicron BQ.1 y XBB son resistentes a todos los anticuerpos comercializados incluyendo sotrovimab, Evusheld® y bebtelovimab.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; UCI: Unidad de cuidados intensivos; iv: intravenoso; MV: ventilación mecánica; sc: subcutánea

Tratamiento en pacientes no hospitalizados

Con el desarrollo de antivirales orales se ha producido un cambio de paradigma en el tratamiento antiviral del SARS-CoV-2 con el objetivo de que un tratamiento antiviral muy precoz de pacientes ambulatorios (primeros 5-7 días desde el inicio de los síntomas) con COVID-19 leve-moderada, pero con factores de riesgo de progresión, pudiera evitar el ingreso hospitalario y la muerte. Esto se ha demostrado tanto con remdesivir IV como con nirmatrelvir/ritonavir y molnupiravir orales en personas no vacunadas. Los datos con molnupiravir en personas vacunadas (ensayo clínico PANORAMIC) han demostrado que no tiene eficacia para prevenir el ingreso hospitalario o muerte. Por otra parte, los anticuerpos monoclonales neutralizantes del SARS-CoV-2 también han demostrado su eficacia en personas no vacunadas si las variantes son sensibles. Las variantes de omicron circulantes en la actualidad como BQ.1 y XBB son resistentes.

En la Tabla 34-1 se describen los medicamentos antivirales que se pueden administrar en pacientes con COVID-19 leve-moderado en a comunidad. Remdesivir, un profármaco de nucleótidos que inhibe la ARN polimerasa viral, demostró en un ensayo clínico controlado con placebo (PINETREE) una reducción del 87 % en hospitalización y muerte (0,7 % vs. 5,3%, respectivamente). Molnupiravir es otro inhibidor de la replicación del SARS-CoV-2 al inducir la mutagénesis del ARN, demostró en otro ensayo clínico controlado con placebo (MOVE-Out) una reducción del 30 % en la hospitalización y la muerte (6,8 % vs 9.7%, respectivamente). Debido a su mutagénesis viral no se incluyeron mujeres embarazadas. El nirmatrelvir inhibe la principal proteasa del SARS-CoV-2, que escinde las poliproteínas virales en proteínas no estructurales esenciales para la replicación, y está coformulado con ritonavir. En un ensayo clínico controlado con placebo (EPIC-HR) demostró una reducción del 87 % en hospitalizaciones y muertes en comparación con el grupo de placebo (0,8 % frente a 6,3 %, respectivamente). La principal limitación de este inhibidor de la proteasa es que está coformulado con ritonavir (para permitir una administración cada 12 horas), un potente inhibidor de CYP3A4 con importantes interacciones farmacológicas, lo que significa que en pacientes con polifarmacia muchos medicamentos que interaccionen no deberán administrarse conjuntamente o deben suspenderse temporalmente.

Los estudios *in vitro* han demostrado que los tres antivirales mantienen la actividad frente a las nuevas variantes de ómicron. Por otra parte, como hemos dichos previamente, debe establecerse su eficacia en pacientes vacunados y/o inmunodeprimidos.

En los pacientes no hospitalizados no se recomienda ni el tratamiento antiinflamatorio ni el tratamiento anticoagulante preventivo.

Tratamiento en pacientes hospitalizados con neumonía grave o que requiere ingreso en UCI

En la Tabla 34-2 se describen los medicamentos antivirales y antiinflamatorios que se pueden administrar en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o críticos. Al contrario que el remdesivir, los antivirales orales no han demostrado su eficacia en pacientes más graves hospitalizados con COVID-19 y no están recomendados. Remdesivir es el antiviral de elección en

pacientes ingresados con neumonía sin requerimientos de oxígeno o con necesidad de oxigenoterapia de bajo o alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (estadios 4-6), habiendo demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos (NIH, SOLIDARITY). Por el contrario no ha demostrado su eficacia en pacientes con ventilación mecánica o ECMO.

La administración de corticoides fue controvertida o contraindicada al inicio de la pandemia. Sin embargo, el ensayo clínico RECOVERY demostró que la administración de dexametasona (6 mg/día) durante 10 días versus el tratamiento estándar disminuyó la mortalidad en pacientes con COVID-19 que requerían oxigenoterapia, con o sin ventilación mecánica, convirtiéndose en la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio y el primer fármaco que reducía la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave. Un metaanálisis posterior de la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó estos hallazgos y concluyó que dosis equivalentes de prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona eran igualmente eficaces. Los inhibidores de la IL-6 como tocilizumab (y también el sarilumab) demostraron también su eficacia en varios ensayos clínicos, siendo el ensayo clínico RECOVERY el que también confirmó que podía reducir la mortalidad hospitalaria administrado conjuntamente con la dexametasona, por lo que, en la práctica clínica, la dexametasona más una dosis única de tocilizumab es parte del tratamiento estándar. El inhibidor de la Janus Kinasa [JAK] como baricitinib ha demostrado en el ensayo clínico ACTT-4 que es tan eficaz como la dexametasona, pero más seguro. Además, combinado con dexametasona también reduce la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 por lo que se pueden dar conjuntamente. Otros inhibidores de la JAK como ruxolitinib y tofacitinib han demostrado su eficacia. Finalmente, los inhibidores de la IL-1 como anakinra también han demostrado en un ensayo clínico aleatorizado (SAVE-MORE) resultados satisfactorios sobre todo en pacientes con niveles plasmáticos elevados ($\text{suPAR} \geq 6 \text{ ng/ml}$) del receptor de plasmínógeno de uroquinasa soluble.

Al igual que en las personas VIH negativas se recomienda administrar de forma preventiva heparina de bajo peso molecular en los pacientes infectados por el VIH que están hospitalizados con COVID-19 para evitar las trombosis venosas y arteriales. Hay ensayos clínicos en marcha que indicaran si debe intensificarse la anticoagulación en pacientes hospitalizados con formas graves de COVID-19.

Tratamiento antirretroviral (TAR)

El TAR debe mantenerse en todos los pacientes infectados por el VIH con COVID-19 y no debe pararse ni modificarse. La actividad *in vitro* de lopinavir/ritonavir frente al SARS-CoV-2 no se ha demostrado en ensayos clínicos, tal como se ha comentado previamente, y el darunavir no tiene afinidad para la proteasa de este coronavirus. El posible papel protector del tenofovir disproxilfumarato (TDF) y la emtricitabina (FTC) (ver más adelante) no se ha confirmado.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CON LOS ANTIRRETROVIRALES

En la Tabla 34-3 se describen las interacciones farmacocinéticas entre los antirretrovirales y los medicamentos más utilizados para tratar la infección por SARS-CoV-2. No es de esperar que haya interacciones farmacocinéticas entre las distintas formulaciones de tenofovir, abacavir, emtricitabina, lamivudina y los inhibidores de la integrasa no potenciados y el remdesivir, el molnupiravir, los corticoides y los inhibidores de la IL-1, IL-6 y JAK. Tampoco se espera que haya interacciones relevantes entre los anticuerpos monoclonales (sotrovimab, bebtelovimab y tixagevimab/cilgavimab) y los medicamentos antirretrovirales. Deben monitorizarse las interacciones farmacocinéticas si se utiliza el nirmatrelvir-ritonavir, inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2.

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos descritos en los pacientes infectados por el VIH con COVID-19 son similares a los de la población general. La edad es el factor de riesgo epidemiológico de mortalidad más reconocido. La mortalidad por debajo de los 50 años es poco común, pero a partir de entonces se duplica en cada década de la vida, pasando del 2% en los 50 al 16% o más en los 80. El sexo masculino, las personas que no son de raza blanca y las que tienen un nivel socioeconómico bajo también tienen un peor pronóstico. Entre las comorbilidades, las enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca), la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la *diabetes mellitus* tipo 2, la enfermedad renal crónica, las neoplasias, las enfermedades neurológicas, el trasplante y los pacientes con enfermedades inflamatorias crónica o inmunosupresión tienen un peor pronóstico. Varios estudios indican que los pacientes infectados por el VIH con una cifra de linfocitos CD4 < de 350 y sobre todo < de 200 células/mm³ tienen un mayor riesgo de ingreso hospitalario y de muerte. Con respecto al tratamiento antirretroviral (TAR), varios estudios observacionales en pacientes infectados por el VIH o en usuarios de PrEP han dado resultados controvertidos con respecto a si disminuye o no el riesgo de infección y su gravedad.

En los pacientes ingresados con neumonía, la edad avanzada, el sexo masculino y las comorbilidades descritas anteriormente se asocian a una mayor mortalidad. Desde el punto de vista respiratorio, la afectación radiológica bilateral, una saturación de oxígeno menor del 93% (SpO₂ <93%) respirando a aire ambiente y una PaO₂/FiO₂ menor de 300 tienen un peor pronóstico. Desde el punto de vista analítico, una carga viral elevada de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio o en el suero, una relación neutrófilos-linfocitos elevada, los linfocitos T CD3 y CD4 bajos y los niveles elevados de la PCR, IL-6, LDH, dímero-D, ferritina, troponina ultrasensible, NT-pro-BNP se acompañan de un mayor riesgo de ventilación mecánica y muerte. La mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica invasiva es muy elevada.

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ¹	Baricitinib	Tocilizumab ¹	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED) Prednisona (PRED)
Abacavir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Atazanavir/ cobicistat	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR ² . ↑ DEX y reacciones adver- sas ³ . Balance riesgo/beneficio favorable a dosis bajas (≤16 mg/día DEX) /tiempo corto	↑ MPRED ⁴ (↑ x 2,5-4 veces) ⁴ y reacciones adversas A dosis bajas/tiempo corto escasa importancia clínica. A dosis altas podría requere- rir ↓ dosis MPRED
Atazanavir/ ritonavir	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↑ DEX y reacciones adversas ³ Balance riesgo/beneficio favora- ble	↑ MPRED ⁴ (↑ x2,5-4 veces) ⁴ y reacciones adversas A dosis bajas/tiempo corto escasa importancia clínica. A dosis altas podría requere- rir ↓ dosis MPRED
Bictegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	↓ BIC. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable
Cabotegravir/rilpi- virina im de acción prolonga- da	Interacción poco probable	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR. Valorar cambio de DEX 6 mg por hidrocortisona 200 mg iv. Si es la 1ª inyección sin <i>lead- in</i> oral de RPV, se aconseja no iniciar hasta 2 semanas des- pués de suspender DEX o bien asociar 25 mg/d de RPV vo durante tratamiento DEX	Interacción poco probable
Darunavir/ cobicistat	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR ² ↑ DEX y reacciones adversas ³ Balance riesgo/ beneficio favora-	Σ ↑ MPRED (↑ x2 ,5-4 veces) ⁴

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ¹	Baricitinib	Tocilizumab ¹	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED) Prednisona (PRED)
Abacavir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Atazanavir/ cobicistat	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR ² . ↑ DEX y reacciones adver- sas ³ . Balance riesgo/beneficio favorable a dosis bajas (≤16 mg/día DEX) /tiempo corto	↑ MPRED ⁴ (↑ x 2,5-4 veces) ⁴ y reacciones adversas A dosis bajas/tiempo corto escasa importancia clínica. A dosis altas podría requere- rir ↓ dosis MPRED
Atazanavir/ ritonavir	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↑ DEX y reacciones adversas ³ Balance riesgo/beneficio favora- ble	↑ MPRED ⁴ (↑ x2,5-4 veces) ⁴ y reacciones adversas A dosis bajas/tiempo corto escasa importancia clínica. A dosis altas podría requere- rir ↓ dosis MPRED
Bictegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	↓ BIC. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable
Cabotegravir/rilpi- virina im de acción prolonga- da	Interacción poco probable	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR. Valorar cambio de DEX 6 mg por hidrocortisona 200 mg iv. Si es la 1ª inyección sin <i>lead- in</i> oral de RPV, se aconseja no iniciar hasta 2 semanas des- pués de suspender DEX o bien asociar 25 mg/d de RPV vo durante tratamiento DEX	Interacción poco probable
Darunavir/ cobicistat	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR ² ↑ DEX y reacciones adversas ³ Balance riesgo/ beneficio favora-	Σ ↑ MPRED (↑ x2 ,5-4 veces) ⁴

Tabla 34-3a. Interacciones entre los fármacos antiinflamatorios empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ¹	Baricitinib	Tocilizumab ¹	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED) Prednisona (PRED)
Darunavir/ cobicistat (cont.)				ble a dosis bajas (≤ 16 mg/día DEX)/tiempo corto	y reacciones adversas. A dosis bajas/tiempo corto probablemente escasa importancia clínica. A dosis altas podría requerir $\downarrow$ dosis MPRED
Darunavir/ ritonavir	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	$\uparrow$ DEX y reacciones adversas ³ Balance riesgo/beneficio favorable	Igual que Darunavir/cobicistat
Dolutegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Doravirina	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	DEX ≤ 16 mg/día menos de 10 días, probablemente no requiera ajuste de dosis. DEX >16 mg/día valorar 100 mg/12h de doravirina hasta 2 semanas tras suspender DEX	Interacción poco probable
Efavirenz	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	$\downarrow$ TAR. Probablemente escasa repercusión con corta duración. $\downarrow$ DEX. $\uparrow \approx 50\%$ dosis DEX.	$\downarrow$ MPRED. $\downarrow$ PRED. Valorar $\uparrow \approx 50\%$ dosis MPRED.
Elvitegravir / cobicistat	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	$\downarrow$ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	$\downarrow$ TAR ² $\uparrow$ DEX y reacciones adversas. ³ Balance riesgo/ beneficio favorable a dosis bajas ≤ 16 mg/día DEX)/tiempo corto	$\uparrow$ MPRED ($\uparrow \times 2,5-4$ veces) ⁴ y reacciones adversas. A dosis bajas/tiempo corto probablemente escasa importancia clínica. A dosis altas podría requerir $\downarrow$ dosis MPRED

Emtricitabina	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Enfuvirtide	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Etravirina	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR. Probablemente escasa repercusión con corta duración. ↓ DEX. Valorar ↑ 50% dosis DEX	↓ MPRED Valorar ↑ ≈ 50% dosis MPRED
Fostemsavir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Ibalizumab	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Islatravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Lamivudina	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Lenacapavir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	↓ TAR. ↑ DEX Probablemente no requiera ajuste de dosis	↑ MPRED Probablemente no requiera ajuste de dosis
Lopinavir/ ritonavir	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↑ DEX y reacciones adversas ³ Balance riesgo/beneficio favorable	↑ MPRED (↑ x 2,5-4 veces) ⁴ y reacciones adversas. A dosis bajas/tiempo corto probablemente escasa importancia clínica. A dosis altas podría requerir ↓ dosis MPRED
Maraviroc	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR A dosis bajas DEX ≤ 16 mg/día/ tiempo corto probablemente no se requiera modificar la dosis de maraviroc	Interacción poco probable
Nevirapina	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR Probablemente menor repercusión con corta duración ↓ DEX. Valorar ↑ 50% dosis DEX	↓ MPRED Valorar ↑ ≈ 50% dosis MPRED

Tabla 34-3a. Interacciones entre los fármacos antiinflamatorios empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ¹	Baricitinib	Tocilizumab ¹	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED) Prednisona (PRED)
Raltegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Rilpivirina (RPV)	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable	↓ TAR ¹ Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR ↑ dosis RPV 50mg/día durante la coadministración y hasta 2 semanas después de suspen- der DEX	Interacción poco probable
Tenofovir alafena- mida	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Tenofovir diso- proxilo	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Zidovudina	↑ Toxicidad hematológica	↑ Toxicidad hematológica	↑ Toxicidad hematológica	Interacción poco probable	Interacción poco probable

Nota: Modificado de <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Tabla 34-3b. Interacciones entre los fármacos antivirales empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales

FÁRMACO (TAR)	Molnupiravir	Nilmetrelvir / ritonavir	Remdesivir (RDV) ⁶
Abacavir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Atazanavir/ cobicistat	Interacción poco probable	↑ ambos, monitorizar reacciones adversas ⁶ No requiere ajuste de dosis	↑ RDV (teórico: inhibición CYP3A4, OATP1B1 y P-gp). Probablemente escasa importancia clínica. Precaución ↑ QT ⁷
Atazanavir/ ritonavir	Interacción poco probable	↑ ambos, monitorizar reacciones adversas ⁶ No requiere ajuste de dosis	↑ RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp). Probablemente escasa importancia clínica. Precaución ↑ QT ⁷
Bictegravir	Interacción poco probable	↑ BIC. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable
Cabotegravir/rilpivirina im de acción prolongada	Interacción poco probable	No se requiere ajuste de dosis	Interacción poco probable. Precaución ↑ QT ⁷
Darunavir/ cobicistat	Interacción poco probable	↑ ambos, monitorizar reacciones adversas ⁶ No requiere ajuste de dosis	↑ RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp). Probablemente escasa importancia clínica
Darunavir/ ritonavir	Interacción poco probable	↑ ambos, monitorizar reacciones adversas ⁶ No requiere ajuste de dosis	↑ RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp). Probablemente escasa importancia clínica
Dolutegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Doravirina	Interacción poco probable	↑ TAR. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable

Tabla 34-3b. Interacciones entre los fármacos antivirales empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales

FÁRMACO (TAR)	Molnupiravir	Nilmetrelvir / ritonavir	Remdesivir (RDV) ⁶
Efavirenz	Interacción poco probable	Interacción poco probable. Monitorizar efectos adversos	Interacción poco probable
Elvitegravir cobicistat	Interacción poco probable	↑ ambos, monitorizar reacciones adversas ⁶ No requiere ajuste de dosis	↑ RDV (teórico: inhibición CYP3A4 y P-gp). Probablemente escasa importancia clínica
Emtricitabina	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Enfuvirtide	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Etravirina	Interacción poco probable	Interacción poco probable. Monitorizar efectos adversos	Interacción poco probable
Fostemsavir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable. Precaución ↑ QT ⁷
Ibalizumab	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Islatravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Lamivudina	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
Lenacapavir	Interacción poco probable	↑ TAR. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable
Lopinavir/ ritonavir	Interacción poco probable	↑ ambos, monitorizar reacciones adversas ⁶ No requiere ajuste de dosis	↑ RDV (teórico: inhibición CYP3A4 y P-gp). Probablemente escasa importancia clínica Precaución ↑ QT ⁷

Maraviroc	Interacción poco probable	↑ MVC. Ajustar a MVC 150 mg/12h y retomar dosis inicial 3 días tras finalizar nirmatrelvir/rtv	Interacción poco probable. Preferible administrar ≥ 2h después de remdesivir ⁵
Nevirapina	Interacción poco probable	Interacción poco probable. Monitorizar efectos adversos	Interacción poco probable
Raltegravir	Interacción poco probable	↓ TAR. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable
Rilpivirina	Interacción poco probable	↑ TAR. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable. Precaución ↑ QT ⁷
Tenofovir alafenamida	Interacción poco probable	↑ TAR. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable
Tenofovir disoproxilo	Interacción poco probable	↑ TAR. Probablemente escasa importancia clínica	Interacción poco probable
Zidovudina	Interacción poco probable	↓ TAR. Probablemente escasa importancia	Interacción poco probable

Nota: Modificado de <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Comentarios: La formación de enzimas del CYP450 se inhibe al aumentar los niveles de citocinas (p. ej., IL-1 o IL-6) durante los procesos inflamatorios. Por tanto, es de esperar que al administrar un antagonista de los receptores de IL-1 como anakinra o de la IL-6 como tocilizumab la formación de las enzimas del CYP450 se normalice durante el tratamiento. La inflamación dará lugar a una inhibición enzimática de algunas enzimas como CYP3A4 y la administración de anakinra o tocilizumab simulará una inducción enzimática, al revertir el metabolismo a la normalidad. Ello podría hacer fluctuar las concentraciones plasmáticas de fármacos de estrecho margen terapéutico, pero es poco probable que pueda influir de forma importante en las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales. *Según ficha técnica española de cobicistat, uso concomitante contraindicado con inductores potentes del metabolismo y no recomendado con inductores moderados o débiles del CYP3A (la administración concomitante de cobicistat con estos medicamentos puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y, en consecuencia, una disminución de las concentraciones del antirretroviral que potencia, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la posible aparición de resistencias). Dexametasona a dosis bajas (≤ 16 mg/d) es un inductor débil y es probable que la asociación durante un tiempo corto en pacientes virológicamente suprimidos no tenga reper-

cusión clínica. Dada la situación clínica, la relación riesgo-beneficio es favorable.²Corticoides metabolizados mediante el CYP3A4 como dexametasona y metilprednisolona (en menor medida prednisona): precaución con inhibidores potentes del metabolismo como ritonavir o cobicistat por mayor riesgo de síndrome de Cushing aunque a dosis bajas/tiempo corto el riesgo es escaso. ³Datos con otros inhibidores potentes del CYP3A4. La interacción es mayor con metilprednisolona que con prednisona porque metilprednisolona depende más del CYP3A4 para su metabolismo. Prednisona es solo un sustrato minoritario. Es de esperar que en caso de que se produzca un incremento en las concentraciones de prednisona (metabolito de prednisona) tras la administración de prednisona, éste sea leve. En 30 individuos VIH+ LPV/r produjo un aumento no significativo en las concentraciones plasmáticas de prednisolona tras una dosis única de 20 mg de prednisona. En voluntarios sanos con otros inhibidores potentes del CYP3A4 se han publicado datos contradictorios: ausencia de interacción con claritromicina; ausencia de interacción *versus* ↑24% AUC prednisolona con itraconazol; ausencia de interacción *versus* ↑47% AUC prednisolona con ketoconazol y ↑aprox 30% AUC prednisolona con dosis altas de ritonavir (400 mg/día). En cambio, en voluntarios sanos con metilprednisolona, se ha observado una interacción mayor con inhibidores del CYP3A4. Itraconazol (200 mg/d/4 d vo) aumentó 3,9 veces el AUC de metilprednisolona, tras una dosis única de 16 mg vo. Itraconazol (200 mg/d/6 d vo) aumentó 135% veces el AUC de metilprednisolona, tras una dosis única de 20 mg iv. Algunos autores sugieren una reducción de dosis de metilprednisolona a la mitad en presencia de ketoconazol basándose en la comparable supresión de cortisol obtenida con 30 mg de metilprednisolona iv en ausencia de ketoconazol o con 15 mg en presencia del mismo. ⁴Según la ficha técnica de Veklury® (remdesivir) aquellos fármacos que son sustratos importantes de los transportadores OATP1B1 y 1B3 deberían administrarse 2h o más después de remdesivir, ya que *in vitro* se ha observado efecto inhibidor de remdesivir sobre estos transportadores. Se desconoce la posible repercusión clínica. ⁵Según datos de ficha técnica, los pacientes en TAR basado en RTV o cobicistat deben continuar su tratamiento sin modificar la dosis. No obstante, se recomienda monitorizar la posible aparición de efectos adversos relacionados tanto con Paxlovid® como con el TAR. ⁶Riesgo de prolongación del intervalo QT/Torsades de Pointes según CredibleMeds.org. Riesgo posible para remdesivir, lopinavir/ritonavir y rilpivirina; riesgo condicional para atazanavir. Fostemsavir según ficha técnica puede prolongar el QT a dosis supratrapéuticas y se recomienda precaución al combinarlo con otros fármacos que prolonguen el QT.

PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN (PEP) Y PREEXPOSICIÓN (PREP)

No hay estudios específicos en pacientes infectados por el VIH. En la población general varios ensayos clínicos han demostrado que el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes del SARS-CoV-2 han sido eficaces en población no vacunada como PEP y PrEP. El ensayo clínico PREVENT demostró que la administración de Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) semestral fue eficaz para prevenir la infección por SARS-COV-2 en personas de riesgo no vacunadas VIH negativas.

Como hemos comentado previamente, el ensayo clínico EPICOS (clinicaltrials.gov NCT04334928) evaluó la eficacia de TDF+FTC solo o con hidroxiclороquina, hidroxiclороquina o placebo como PrEP del SARS-COV-2 de personal sanitario pero no pudo demostrar la eficacia de ninguna rama activa de profilaxis ya que el ensayo clínico tuvo que detenerse por el inicio de la vacunación frente a la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV*. 2021 May;8(5):e294-e305.
2. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America* 2022;

Version 10.1.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed on December 6th 2022.

3. COVID-19 Treatment Guidelines: COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed on December 6th 2022.
4. Miro JM, Torres A, Paredes R. New Antivirals and Immune Therapies for COVID-19 Infection. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58 Suppl 1:8-10.
5. Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, et al. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e701-e710. .

Índice alfabético

A

Abacavir 444, 489
 Aciclovir 316, 335
 Ácido clavulánico 317
 Actividad
 citotóxica 71
 CTL 73, 77
 Adenomegalias 203, 233
 Adherencia 437, 475, 476, 477, 478, 479, 481, 482, 483, 485
 Afección
 cardíaca 203, 237, 238
 gastrointestinal 228
 ósea 239
 pulmonar 203, 230
 Aislamiento 265, 291, 310, 311, 312
 contacto 267, 269, 271, 311, 312
 entérico 311
 estricto 312
 respiratorio 310
 Ajuste de dosis 487, 505
 Albendazol 316, 335
 Alirocumab 552
 Alteraciones
 de la calcemia 221
 digestivas 416
 América Latina 111, 113, 115, 117, 119
 Amikacina 317, 335
 Amoxicilina 317, 335, 343
 Ampicilina 317, 335
 Anfotericina B 317, 324, 335
 Angiomatosis bacilar 350
 Anidulafungina 318, 335
 Anorexia 203, 236, 415
 Ansiolíticos 395, 403
 Anticoncepción 467, 469, 471
 Anticuerpos 38
 neutralizantes 38
 monoclonales
 rituximab 371, 372
 Antidepresivos 395, 399, 400

inhibidores de la recaptación de serotonina 399
 tricíclicos 399, 400
 Antimicrobianos 315, 317, 319, 321, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341
 Antimoniato de meglumina 318
 Antipsicóticos 397, 401
 Antirretroviral 111, 113, 114, 181, 182, 189
 Antivirales de acción directa 377, 378, 380, 383
 Apoptosis 33, 35
 Artritis 238
 Aspectos
 éticos 628
 psicológicos 393, 395, 397, 399, 401, 403, 404, 405
Aspergillus spp. 253, 292
 Atazanavir 489
 Atovaquona 318
 Azitromicina 318, 335

B

Balanitis 147
Bartonella sp 300
 Bictegravir 381, 490
 Brasil 116

C

Cabotegravir 381
Campylobacter spp 285, 297
 Cáncer 240
 Cánceres prevalentes 467, 472
Candida spp 251, 252, 291
 Candidiasis 67, 68, 160, 352
 Capreomicina 319
 Características de la infección 105
 Carcinoma de cérvix 67
 Carga viral 53, 59, 61, 62, 63, 66, 68, 70, 71, 72, 78, 79, 80, 90, 91, 93, 183, 186, 191, 192, 194, 196, 197, 200
 Caribe 111, 113, 115, 117, 119
 Caspofungina 319, 336
 CCR5 90, 91

- Cefepima 319, 336
 - Ceftazidima 319, 336
 - Ceftriaxona 320, 336
 - Células
 - dendríticas 24
 - NK 73
 - Cervicitis 148
 - Cesárea 588
 - Chancro blando 162
 - CHOP 371
 - Ciclo biológico 21, 22, 23
 - Cicloserina 320, 336
 - Cidofovir 320, 336
 - Ciprofloxacino 320, 327, 328, 336
 - Cirrosis hepática 377, 379, 383
 - Citolisis 76
 - Citología 169
 - Cavidad oral 176
 - Cérvix 171
 - Pene 177
 - Citomegalovirus 67, 68, 193, 199, 267, 271, 281, 294, 309
 - Claritromicina 321, 336
 - Clasificación 181, 185, 195, 197
 - de la infección 81
 - Cleavage site* 452
 - Clindamicina 321, 336
 - Clostridium difficile* 285, 298
 - Cloxacilina 321
 - CMV 348
 - Cobicistat 490, 492, 493, 495, 500
 - Coccidioides immitis* 306
 - Coccidioidomicosis 67, 279, 306, 308
 - Colesterol 550, 552
 - Comorbilidades 549
 - Complicaciones materno fetales 589
 - Condilomas 153
 - Conjuntivitis 154
 - Consejo
 - dietético 411
 - preconcepcional 595
 - Control 181, 184, 185
 - Controladores de élite 73
 - Correceptor 27, 69
 - Cotrimoxazol 322
 - COVID-19 633, 657
 - diagnóstico virológico 659
 - epidemiología 633
 - interacciones farmacocinéticas 668
 - manifestaciones clínicas 657
 - prevención 643
 - profilaxis postexposición 676
 - pronóstico 668
 - transmisión 639
 - tratamiento 659
 - vacunas 646
 - Cribado 182, 190
 - Criptococosis 67, 68, 270, 292, 310, 353
 - Criptosporidiasis 67
 - criterios diagnósticos 65
 - Cryptococcus neoformans* 251, 252, 267, 270, 291, 292
 - Cryptosporidium spp* 247, 276, 289
 - Cuasiespecie 16, 462
 - CXCR4 25
 - Cyclospora cayetanensis* 248, 290
- D**
- Dapsona 322, 337
 - Darunavir 94, 456, 492
 - Demencia asociada al VIH 385, 386, 390
 - Demodicosis 356
 - Depleción 66, 76
 - Dermatofitos 353
 - Desnutrición 409
 - Detección de variantes minoritarias 463
 - Deterioro
 - cognitivo 397, 401
 - neurocognitivo 386
 - Diabetes mellitus 549, 552, 553
 - Diagnóstico 53, 55, 56, 57, 59, 61, 63
 - microbiológico 245
 - precoz 181
 - Diarrea del viajero 269
 - Disfunción sexual 398
 - Dislipemia 549, 551
 - Dolutegravir 493
 - Doravirina 494
 - Doxiciclina 322, 337

E

Edad

fértil 467, 469

pediátrica 597, 599, 601, 602, 604, 606, 608, 611, 613, 615

Efavirenz 494

Efecto citopático 33, 35

Eficacia 84

Elbasvir 381

Elementos estructurales 8

ELISA 183, 190, 193

Elongación 30

Elvitegravir 495

Embarazada 165

Emtricitabina 94, 496

Encefalopatía 67

Enfermedad

de Chagas 302, 308

hepática 377, 379, 381, 383

inflamatoria pélvica 148

Renal 549, 560

túbulointersticial 213

Enfuvirtide 94, 453

Ensamblaje 30

Envejecimiento 417, 549

Envuelta 7

Epidemiología 101, 103, 105, 107, 369

Epitopos 72, 73

Equipo asistencial 475, 476, 480, 481, 482, 483, 485, 486

Eritromicina 318, 323, 337

Escabiosis 153, 355

Escape viral 21, 40

Espiramicina 323, 337, 343

Estadío avanzado 40

Estatinas 551, 552

atorvastatina 551

fluvastatina 551

pitavastatina 551

pravastatina 551

rosuvastatina 551

Esteatohepatitis 378

Estreptomycin 323, 337

Etambutol 324, 337

Etionamida 324, 337

Etravirina 94, 496

Eutimizantes 401

Eventos no-sida 81

Evolucumab 552

Evolución clínica 79

Exantema de la primo- infección por VIH 346

Exposición 183, 185, 186, 199, 200

F

Famciclovir 324, 337

Faringitis 154

Farmacogenética 83, 84, 86

Farmacogenómica 83

Farmacovigilancia 628

Fase crónica 33, 39

Fenotipo 75, 77

Fibratos 552

ezetimibe 552

fenofibrato 552

gemfibrozilo 552

Fibrosis 378, 379, 382

Flucitosina 324, 337

Fluconazol 324

Fondo de ojo 234

Foscarnet 325, 337

Fracaso virológico 436, 446

Fragilidad 417

G

Ganciclovir 325

Gentamicina 315, 325, 338

Gestación 585, 593

Giardia lamblia 276, 290

Glecaprevir 381

Glucantime 318, 335

Gónadas 223

Gonorrea 160

Granuloma inguinal 162

Grazoprevir 381

H*Haemophilus influenzae* 272, 298

Hepatitis 155

Hepatocarcinoma 377, 379, 382
 Herpes 162
 simple 280, 293, 310
 zoster 182, 194, 280, 281, 293
 Hígado graso no alcohólico 413
 Hiperactivación 66, 76, 78
 Hipermutación 16
 Hipersensibilidad 84
 Hipersusceptibilidad 439
 Hipertensión 549, 550
Histoplasma capsulatum 304
 Histoplasmosis 67, 278, 304, 308
 Historia natural 65, 66
 HLA B5701 565
 HLA-B*5701 73, 84
 HTLV-1 89, 94, 95, 96, 97, 98
 HTLV-2 89, 95, 96, 97, 98
 HTLV-4 89, 98

I

Imipenem 315, 326, 338
 Infección 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 75, 76, 77, 81
 aguda 54, 66, 67, 69, 71, 75, 78
 crónica 67, 75, 76, 181, 186, 187, 189, 193, 194, 197
 en la mujer 467
 oportunistas 65, 66, 68, 71, 76, 77, 81, 181
 de transmisión sexual 137
 por hongos 245, 249
 Inhibidores
 de la entrada 563, 577
 de la integrasa 574, 576
 de la proteasa 563, 572, 573
 de la transcriptasa inversa 563, 564, 566, 567, 568,
 569, 570, 571
 Inmunidad innata 37, 38
 Inmunoactivación 549
 Inmunosupresión 173, 179, 549
 Insuficiencia renal aguda 211
 Integración 28
 Integrina $\alpha 4 \beta 7$ 76
 Interacciones 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501,
 503, 505, 506, 507, 509, 511
 Interferón- α 76
 Isoniacida 315, 326, 338, 343

Isopora belli 247, 276, 290
 Isosporiadiasis 67, 309
 Itraconazol 315, 319, 326, 338

L

Lamivudina 94, 97, 497
 Latencia 41
Leishmania
 donovani 246
 infantum 267, 288
 Leishmaniasis 289, 301, 309, 355
 visceral 233
 Lentivirus 89, 94
 Leucocitosis en LCR 227
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva 67
 Leucoplasia vellosa 182, 184, 194
 Levofloxacin 315, 327, 338
 Linezolid 315, 327, 338
 Linfadenopatía 182, 194
 Linfocitos CD4 33, 34, 68, 70, 71, 75, 76, 78, 80, 81,
 183, 190, 192, 194, 195, 196, 198
 Linfogranuloma venéreo 162
 Linfoma 65, 370, 371, 373
 de Burkitt 67, 371, 372
 de células grandes 370
 cerebral primario 67
 de Hodgkin 373
 inmunoblástico 67
 no Hodgkinianos 369
 primarios del sistema nervioso central 372
 Lipodistrofia 345, 360, 563, 564, 569
Listeria monocytogenes 286, 301
 Lopinavir 499
 LTR 8

M

Micobacterias 245, 258
 Micobacterium avium-intracellulare 67, 268, 296,
 310
 M. kansasii 67, 297
 M. tuberculosis 267, 271, 283, 295
 Manifestaciones neurológicas 225
 Maraviroc 94, 457, 500

- Marcadores
 biológicos 194
 genéticos 83, 85, 86
 Mecanismo de acción 489, 492, 494, 496, 497, 499, 500, 501, 504
 Menopausia 467, 469, 470, 471, 472, 473
 Metadona 403, 404
 Metronidazol 315, 327, 338, 343
 México 116, 118
 Miconazol 315, 328
 Microangiopatía 203
 Microbioma 87
 Microsporidia 276, 290
 Microsporidiasis 309
 Miltefosina 315, 328
 Minociclina 315, 328
 Miocardiopatía dilatada 237
Molluscum contagiosum 153, 182, 348
 Monitorización 421
 tratamiento antirretroviral 433
 monitorización terapéutica 487, 510
 Mononucleosis infecciosa aguda 69
 Morbimortalidad 377
 Moxifloxacino 315, 328, 339
 Mutación 15, 79, 449, 451, 452, 453, 456, 462, 465
- N**
- Necrosis retiniana 206
 Nefropatía 603
 asociada al VIH 211
 Neonato 587
 Neoplasias 65, 66, 76, 77, 81, 345, 360
 Neumonía 65, 67, 81
 intersticial linfoides 603
 Nevirapina 500
 Niños 603, 604, 605
 Nistatina 315, 328, 339
 Nitazoxanida 315, 329
Nocardia asteroides 299
- O**
- Ofloxacino 315, 327, 328, 329, 339
 Organización genómica 6
 Orquiepididimitis 146
- Osteopenia 415
 Osteoporosis 467, 469, 471, 472, 549, 559
- P**
- Paludismo 269
 Páncreas 223
 Pandemia 66
 Papovavirus JC 295
 Paracoccidioidomicosis 306, 309
 Paromomicina 315, 329, 339
 Pediculosis 356
 pubis 154
 Pene 167
 Penicilina 315, 329, 330, 339
 Pentamidina 315, 330
 Pibrentasvir 381
 Pigmentación 364
 Piperacilina 315, 330
 Piracinamida 315, 331, 340, 343
 Pirimetamina 315, 331, 332, 343
Pneumocystis jiroveci 65, 250, 266, 270, 274, 287, 288, 310
 Polimorfismos 94
 Pre y post-exposición 121
 Prescripción 621
 Prevención 121, 123, 265, 266, 287, 293, 311, 585, 586, 593
 Primaquina 315, 331, 340
 Primoinfección 39, 181, 182, 183, 186, 187, 194, 195
 Procesamiento 30
 Profilaxis 121, 122, 125, 126, 130, 135, 181, 184, 185, 187, 188, 191, 192, 195, 196, 198, 265, 266, 267, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 291, 292, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 308, 309, 310, 311
 antirretroviral 266, 267, 268, 291, 292, 296
 infecciones oportunistas 265, 269, 287, 309, 310
 primaria 183, 184, 185, 191, 195, 196, 198, 265
 secundaria 195, 196
 post-exposición 421
 primaria 181, 184, 185
 Progresión 181, 184, 185, 186, 190, 191, 194, 195, 201
 Progresores 187
 lentos 187

no progresores a largo plazo 187
rápidos 186, 187
Proteínas 8, 30, 33, 35, 38
 accesorias 9
 celulares 12
 estructurales 8
 reguladoras 9
Protozoos 245
Pseudomonas aeruginosa 284, 299
Psicoestimulantes 401
Psoriasis 357

Q

Quimiocinas 24, 25, 38
Quimioprofilaxis para viajeros 269
Quimioterapia 371, 372

R

Raltegravir 94, 97, 454, 495, 501
Reactivación 29, 33, 41
Real Decreto 621, 622
Receta médica y prescripción hospitalaria 627
Recombinación 1, 15
Recomendaciones 181, 196, 197, 198, 200, 422
Recuento de CD4 421, 433, 435
Replicación 29, 33, 63
 viral 477
Reproducción 585, 587, 589, 591, 593, 595
Resistencia 439, 440, 441, 443, 445, 446, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 462, 463
 fenotípica 462
 genotípica 440
Respuesta
 humoral 37, 38
 inmunitaria 21
Retinitis 204, 207
Retrotranscripción 28
Retrovirus 89, 91, 93, 94, 95, 97, 98
Riesgo cardiovascular 549, 563
Rifabutina 315, 331, 340
Rifampicina 315, 332, 340, 343
Rifapentina 315, 332
Rilpivirina 502

Ritonavir 492, 502
Rodococcus equi 299

S

Salmonella spp 285, 297
Sarcoma de Kaposi 65, 67, 208, 221, 223, 228, 233, 236, 345, 350, 360, 363, 364
Secuenciación del ADN 460
Sepsis 67
Seroconversión 54
Serología 182, 183, 184, 185, 187, 192, 193, 198, 200
Shigella spp 285, 297
Sífilis 153, 350
Síndrome
 ansioso 395
 depresivo 394
 febril 203, 234
 inflamatorio de reconstitución inmune 563, 578, 579, 580, 581, 582
 maniaco 396
 psicótico 396, 397
 seco 240
Síntesis 28, 30
Síntomas constitucionales 188, 194
Situaciones clínicas diagnósticas 67
Sobrepeso 410
Sofosbuvir 381
Sporothrix schenckii 253, 293
Staphylococcus aureus 285, 298
Streptococcus pneumoniae 298
Subtipos 65, 72
Suicidio 395
Sulfadiacina 315, 332, 340
Sulfadoxina 315, 332, 343

T

Tabaquismo 549, 550, 554, 558
TAR 8, 167, 173, 179
Técnicas fenotípicas 461
Tenofovir 94, 445, 496, 502, 503, 504
Teratogenia 588
Tigeciclina 315, 333
Tinidazol 315, 333

Toxicidad 83, 84, 563, 564, 565, 568, 570, 577
Toxoplasma gondii 193, 245, 266, 270, 274, 287
 Toxoplasmosis 67, 68
 cerebral 287, 288, 309
 Transcripción 29
 Transmisión 69, 91, 94, 97, 121, 122, 123, 124, 125, 137, 139, 141, 143, 146, 148, 151, 153, 181, 182, 184, 187, 189, 198, 200, 201
 materno-fetal 69
 sexual 65, 69, 122, 124
 parenteral 122, 124
 transfusiones 69
 vertical 123, 125, 585
 Trasplante 377, 383
 Trastornos
 del sueño 397
 metabólicos 413
 neurocognitivos 385, 386, 387, 389, 390, 391
 psiquiátricos 385, 393, 395, 396, 397, 399, 401, 403, 405
 Tratamiento 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 98
 tratamiento antirretroviral 76, 382, 383, 421, 422, 432, 433, 475, 477, 478, 479, 481, 483, 485
 pauta inicial 427
Treponema pallidum 262, 286, 300
 Tricomoniasis 160
 Trimetoprim 315, 322, 333, 343
 Trombocitopenia 203, 216, 217, 218, 219
 Trombosis 549, 560
 Tropismo 53, 59, 61, 186, 191, 193, 194
Trypanosoma cruzi 302
 Tuberculosis 67, 68, 81, 351

U

Úlcera ano- genital 151
 Uretritis 146
 Uveítis 207

V

Vacunas 21, 44
 Vaginositis 149
 Valoración nutricional 408
 Vancomicina 315, 333

Variabilidad 13, 16
 Variantes virales 441
 Varicela-zoster 267, 271
 Vasculitis 225
 Velpatasvir 381
 VHB 378, 382, 383
 VHC 377, 378, 379, 383
 VHS 347
 Viajeros infectados por VIH 269
 Vigilancia epidemiológica 67, 81
 VIH-1 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 200
 VIH-2 89, 188, 192
 Viruela del mono
 Virus del papiloma humano 167, 171, 174, 176, 177, 295, 349
 Virus varicela zoster 347
 Vitritis 207
 Voriconazol 315, 334
 Voxilaprevir 381
 Vulvovaginitis 149

W

Wasting syndrome 67, 407
 Western blot 55, 56, 57, 58

Z

Zidovudina 94, 97, 443, 50

